

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rVENCLEXTA[®]

comprimés de vénétoclax

comprimés à 10 mg, à 50 mg et à 100 mg, voie orale

Autre agent antinéoplasique (Code ATC : L01XX52)

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
27 septembre 2016

Date de révision :
5 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 253017

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	12/2020
1 Indications, 1.2 Personnes âgées	04/2020
3 Encadré sur les mises en garde et les précautions importantes	12/2020
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	12/2020
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	12/2020
7 Mises en garde et précautions, Carcinogenèse et mutagenèse	01/2020
7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	12/2020
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin	12/2020
7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	01/2020
7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	12/2020
7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale	01/2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
Table des matières	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	10
4.3 Reconstitution	17
4.4 Administration.....	17
4.5 Dose omise.....	17

5	SURDOSAGE	18
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	19
	7.1 Populations particulières.....	24
	7.1.1 Femmes enceintes.....	24
	7.1.2 Femmes qui allaitent.....	25
	7.1.3 Enfants	25
	7.1.4 Personnes âgées.....	25
8	EFFETS INDÉSIRABLES	25
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	25
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	30
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	40
	8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	43
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	49
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	49
	9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	49
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	49
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	49
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	49
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	53
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	54
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	54
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	54
	10.1 Mode d'action	54
	10.2 Pharmacodynamie.....	54
	10.3 Pharmacocinétique	55
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	58
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	58
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	59
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	59

14	Études CLINIQUES	60
	14.1 Études cliniques par indication	60
15	MICROBIOLOGIE	81
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	81
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	83
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- VENCLEXTA (vénétoclax) en association avec l'obinutuzumab est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traités.
- VENCLEXTA en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- VENCLEXTA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) porteurs d'une délétion 17p ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou des patients atteints de LLC qui ne sont pas porteurs d'une délétion 17p, qui ont reçu au moins un traitement antérieur et pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique.

L'efficacité clinique de VENCLEXTA en monothérapie est fondée sur les taux de réponse obtenus dans le cadre d'études à groupe unique (voir **14 Études CLINIQUES**).

- VENCLEXTA en association avec l'azacitidine ou avec la cytarabine à faible dose est indiqué pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive.

L'efficacité clinique de VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose est fondée sur les taux de réponse et les résultats relatifs à l'indépendance transfusionnelle (voir **14**

Études VENCLEXTA ne peut être obtenu que dans les pharmacies spécialisées et (ou) les pharmacies d'oncologie participant au programme de distribution géré par AbbVie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de VENCLEXTA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir **7.1.3 Populations particulières**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence clinique significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes dans les études sur VENCLEXTA en association et en monothérapie (voir **7.1.4 Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

- VENCLEXTA (vénétoclax) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Chez les patients atteints de LLC, l'utilisation concomitante de VENCLEXTA (vénétoclax) et de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A) est contre-indiquée à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

VENCLEXTA (vénétoclax) ne doit être prescrit que par un médecin qualifié qui a de l'expérience dans l'utilisation d'agents antinéoplasiques.

VENCLEXTA ne peut être obtenu que dans les pharmacies spécialisées ou les pharmacies d'oncologie participant au programme de distribution géré par AbbVie.

Les effets indésirables importants suivants associés au médicament ont été déterminés dans le cadre d'études cliniques sur VENCLEXTA.

- Syndrome de lyse tumorale (SLT) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
 - La dose doit être augmentée graduellement chaque semaine sur une période de 5 semaines chez les patients atteints de LLC et elle doit être augmentée sur une période de 3 ou de 4 jours chez les patients atteints de LMA, et les paramètres biochimiques du sang doivent être surveillés à chaque augmentation de la dose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
 - Il faut prendre des mesures de prophylaxie contre le SLT, notamment le recours à l'hydratation et à des anti-hyperuricémiques, avant d'instaurer le traitement (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- Chez les patients atteints de LLC, l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A est contre-indiquée à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Chez les patients atteints de LMA, il faut réduire la dose de VENCLEXTA conformément au **Tableau 7** en cas d'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Infections graves pouvant nécessiter une hospitalisation ou même entraîner la mort (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Évaluation du risque et prophylaxie du syndrome de lyse tumorale

Les patients traités par VENCLEXTA (vénétoclax) peuvent développer un syndrome de lyse tumorale (SLT). Consulter la section pertinente ci-dessous pour en savoir plus au sujet de la prise en charge du SLT. Il faut évaluer individuellement les facteurs de risque de SLT, assurer une hydratation adéquate et recourir à des antihyperuricémiques à titre prophylactique avant l'administration de la 1^{re} dose de VENCLEXTA afin de réduire le risque de SLT.

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA peut provoquer une réduction rapide de la charge tumorale et comporte donc un risque de SLT au cours de la période initiale d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines. Des changements dans la valeur des paramètres biochimiques du sang indicateurs d'un SLT et commandant une prise en charge rapide peuvent se produire dès les 6 à 8 heures suivant la prise de la 1^{re} dose de VENCLEXTA et à chaque augmentation de la dose. Le SLT peut également survenir lorsque le traitement par VENCLEXTA est repris après une interruption. Voir le **Tableau 4** et le **Tableau 5** pour connaître les recommandations concernant les modifications de dose après l'interruption du traitement par VENCLEXTA.

Le risque de SLT réalise un continuum influencé par de multiples facteurs, y compris les affections concomitantes, en particulier une diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min), et la charge tumorale. La splénomégalie peut contribuer au risque global de SLT. Le risque peut s'atténuer à mesure que la charge tumorale diminue pendant le traitement par VENCLEXTA (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il faut effectuer des évaluations de la charge tumorale, y compris une évaluation radiographique (p. ex., tomodensitométrie). Il faut évaluer les paramètres biochimiques du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) chez tous les patients et corriger les anomalies préexistantes avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA. Il faut aussi surveiller les paramètres biochimiques du sang chez tous les patients de 6 à 8 heures après l'administration de la dose et 24 heures après l'administration de la dose (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 mg et de 50 mg), et avant l'administration de la dose lors des augmentations de dose subséquentes. La dose suivante ne doit pas être administrée avant que les résultats d'analyse des paramètres biochimiques du sang de 24 heures

n'aient été évalués (voir le **Tableau 1**).

Le **Tableau 1** ci-dessous indique les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT recommandées durant le traitement par VENCLEXTA selon la charge tumorale, d'après les données d'études cliniques. Que le patient soit hospitalisé ou non, il faut aussi tenir compte de toutes les affections concomitantes afin de choisir des mesures de prophylaxie et de surveillance adaptées au risque. Il faut réévaluer le risque de SLT lorsque le traitement par VENCLEXTA est repris après une interruption de plus de 1 semaine au cours de la période d'augmentation graduelle de la dose ou de plus de 2 semaines après la période d'augmentation graduelle de la dose. Prendre des mesures de prophylaxie et de surveillance au besoin.

Tableau 1 – Mesures de prophylaxie contre le SLT recommandées selon la charge tumorale, d'après les données d'études cliniques (tenir compte de toutes les affections concomitantes du patient avant d'établir les mesures de prophylaxie et de surveillance finales)

Charge tumorale		Prophylaxie		Surveillance des paramètres biochimiques du sang ^{c,d}
		Hydratation ^a	Anti-hyperuricémiques ^b	Lieu et fréquence des évaluations
Faible	Tous les GL < 5 cm ET un NAL < 25 x 10 ⁹ /L	Orale (1,5 à 2 L)	Allopurinol	En consultation externe <ul style="list-style-type: none"> Avant l'administration, de 6 à 8 heures et 24 heures après l'administration (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 mg et de 50 mg) Avant l'administration lors des augmentations de dose subséquentes, et après l'administration de doses selon le jugement clinique
Modérée	Au moins 1 GL de 5 cm à < 10 cm OU un NAL ≥ 25 x 10 ⁹ /L	Orale (1,5 à 2 L) et envisager une administration intraveineuse en plus	Allopurinol	En consultation externe <ul style="list-style-type: none"> Avant l'administration, de 6 à 8 heures et 24 heures après l'administration (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 mg et de 50 mg) Avant l'administration lors des augmentations de dose subséquentes, et après l'administration de doses selon le jugement clinique

Charge tumorale		Prophylaxie		Surveillance des paramètres biochimiques du sang ^{c,d}
		Hydratation ^a	Anti-hyperuricémiques ^b	Lieu et fréquence des évaluations
				<ul style="list-style-type: none"> Envisager l'hospitalisation chez les patients présentant une ClCr < 80 mL/min (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 mg et de 50 mg); voir ci-dessous pour la surveillance en milieu hospitalier
Élevée	Au moins 1 GL ≥ 10 cm OU un NAL ≥ 25 x 10 ⁹ /L ET au moins 1 GL ≥ 5 cm	Orale (de 1,5 à 2 L) et intraveineuse (de 150 à 200 mL/h selon le volume toléré)	Allopurinol; envisager de la rasburicase si le taux d'acide urique est élevé au départ	En milieu hospitalier (pour ce qui est de la 1 ^{re} dose de 20 mg et de 50 mg) <ul style="list-style-type: none"> Avant l'administration, 4, 8, 12 et 24 heures après l'administration En consultation externe lors des augmentations de dose subséquentes <ul style="list-style-type: none"> Avant l'administration, de 6 à 8 heures et 24 heures après l'administration

GL = ganglion lymphatique; NAL = nombre absolu de lymphocytes.

a. Il faut dire aux patients de boire de l'eau chaque jour à compter de 2 jours avant la période d'augmentation graduelle de la dose et pendant toute cette période, c'est-à-dire avant l'instauration du traitement et les augmentations de dose subséquentes et le jour de l'instauration du traitement et des augmentations de dose subséquentes. Administrer des liquides par voie intraveineuse chez les patients qui ne tolèrent pas l'hydratation par voie orale.

b. Commencer l'administration d'allopurinol ou d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase 2 à 3 jours avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA.

c. Évaluer les paramètres biochimiques du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine); examiner en temps réel.

d. Chez les patients exposés à un risque continu de SLT (selon la charge tumorale résiduelle, le changement observé des valeurs de laboratoire indicateur d'une lyse tumorale ou les affections concomitantes, voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), il faut surveiller les paramètres biochimiques du sang de 6 à 8 heures et 24 heures après chaque augmentation de dose subséquent.

Leucémie myéloïde aiguë

La période d'augmentation graduelle de la dose de VENCLEXTA est de 3 jours avec l'azacitidine et de 4 jours avec la cytarabine à faible dose (voir le **Tableau 3**). Selon l'évaluation du médecin, il faut envisager l'hospitalisation du patient avant ou au moment d'instaurer le traitement par VENCLEXTA, et jusqu'à 24 heures après que le patient a commencé à prendre la dose maximale.

Suivre les mesures de prophylaxie indiquées ci-dessous :

- Chez tous les patients, le nombre de globules blancs doit être inférieur à $25 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement par VENCLEXTA. Une cytoréduction peut s'avérer nécessaire avant l'instauration du traitement.
- Il faut assurer une hydratation adéquate et recourir à des antihyperuricémiques chez tous les patients avant l'administration de la 1^{re} dose de VENCLEXTA et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose.
- Il faut évaluer les paramètres biochimiques du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) et corriger les anomalies préexistantes avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA.
- Il faut vérifier les paramètres biochimiques du sang pour détecter le SLT avant l'administration de la dose, de 6 à 8 heures après l'administration d'une nouvelle dose pendant la période d'augmentation graduelle de la dose et 24 heures après que le patient a commencé à prendre la dose finale.
- Dans le cas des patients qui présentent des facteurs de risque de SLT (p. ex., cellules blastiques dans le sang circulant, charge leucémique élevée dans la moelle osseuse, taux élevé de lactico-déshydrogénase [LDH] avant le traitement ou diminution de la fonction rénale), il convient d'envisager des mesures additionnelles, notamment des examens de laboratoire plus fréquents et une réduction de la dose de départ de VENCLEXTA.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Leucémie lymphoïde chronique

Période d'augmentation graduelle de la dose de VENCLEXTA

La dose de départ de VENCLEXTA est de 20 mg 1 fois par jour pendant 7 jours. Il faut augmenter la dose de VENCLEXTA graduellement chaque semaine sur une période de 5 semaines, pour atteindre la dose quotidienne de 400 mg, comme il est indiqué au **Tableau 2**. La période d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines vise à réduire progressivement la charge tumorale (réduction tumorale) et à diminuer le risque de SLT.

Tableau 2 – Schéma de la période d'augmentation graduelle de la dose chez les patients atteints de LLC

Semaine	Dose quotidienne de VENCLEXTA
1	20 mg (2 x 10 mg)
2	50 mg (1 x 50 mg)
3	100 mg (1 x 100 mg)
4	200 mg (2 x 100 mg)
5	400 mg (4 x 100 mg)

La trousse de départ contient un approvisionnement de VENCLEXTA pour les 4 premières semaines du traitement selon le schéma de la période d'augmentation graduelle de la dose et comprend aussi un guide de démarrage rapide destiné aux patients. La dose de 400 mg est fournie en flacons de comprimés à 100 mg (voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Le jour 1 du cycle 1, commencer l'administration de l'obinutuzumab à raison de 1 dose de 100 mg, suivie de 1 dose de 900 mg administrée le jour 1 ou le jour 2. Administrer l'obinutuzumab à raison de 1 dose de 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1, puis le jour 1 des 5 cycles suivants (pour un total de 6 cycles de 28 jours chacun). Voir la monographie de GAZYVA (obinutuzumab) pour de plus amples renseignements. Le remplacement de GAZYVA par un autre médicament biologique nécessite l'autorisation du médecin prescripteur.

Le jour 22 du cycle 1, commencer l'administration de VENCLEXTA selon le schéma d'augmentation graduelle de la dose (voir le **Tableau 2**), jusqu'au jour 28 du cycle 2. Après avoir terminé la période d'augmentation graduelle de la dose, le patient doit continuer de recevoir VENCLEXTA à raison de 400 mg 1 fois par jour, et ce, à partir du jour 1 du cycle 3 du traitement par l'obinutuzumab, jusqu'à la fin du cycle 12.

VENCLEXTA doit être administré en traitement à durée déterminée pendant un nombre total de 12 mois, soit pendant 6 cycles de 28 jours en association avec l'obinutuzumab, puis pendant 6 mois en monothérapie.

VENCLEXTA en association avec le rituximab

Commencer l'administration du rituximab une fois que le patient a terminé la période d'augmentation graduelle de la dose de VENCLEXTA de 5 semaines et qu'il a reçu VENCLEXTA à la posologie recommandée de 400 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 7 jours (voir le **Tableau 2**). Administrer le rituximab le jour 1 de chaque cycle de 28 jours pendant 6 cycles, à une dose de 375 mg/m² par voie intraveineuse le cycle 1 et de 500 mg/m² par voie intraveineuse les cycles 2 à 6 (voir la monographie de RITUXAN [rituximab] pour de plus amples renseignements).

VENCLEXTA doit être administré au moins 30 minutes avant le début de la perfusion du rituximab.

Les patients doivent continuer de prendre VENCLEXTA à raison de 400 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 24 mois à partir du jour 1 du cycle 1 de la période d'administration du rituximab. Au terme des 24 mois, ils doivent cesser de prendre VENCLEXTA.

VENCLEXTA en monothérapie

La dose recommandée de VENCLEXTA est de 400 mg 1 fois par jour après que le patient a terminé la période d'augmentation graduelle de la dose. VENCLEXTA doit être pris par voie orale jusqu'à ce qu'on observe une évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Leucémie myéloïde aiguë

La dose de VENCLEXTA dépend du médicament administré en association. Administrer VENCLEXTA conformément au schéma posologique à suivre durant la période d'augmentation graduelle de la dose illustré au **Tableau 3**.

Tableau 3 – Schéma de la période d'augmentation graduelle de la dose chez les patients atteints de LMA

Jour	Dose quotidienne de VENCLEXTA	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
4 et par la suite	400 mg en cas d'administration concomitante avec l'azacitidine	600 mg en cas d'administration concomitante avec la cytarabine à faible dose

Entreprendre l'administration de VENCLEXTA le jour 1 du cycle 1, en association avec l'azacitidine (administrée à raison de 75 mg/m² par voie sous-cutanée les jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours) ou en association avec la cytarabine (administrée à raison de 20 mg/m² par voie sous-cutanée, 1 fois par jour les jours 1 à 10 de chaque cycle de 28 jours). Voir la monographie de l'azacitidine ou de la cytarabine pour injection pour de plus amples renseignements.

Le traitement par VENCLEXTA, en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose, doit se poursuivre aussi longtemps que le patient en tire un bienfait clinique ou qu'une toxicité inacceptable n'apparaisse. En l'absence de toxicité inacceptable, il est recommandé de traiter les patients pendant au moins 6 cycles.

Interrompre l'administration de VENCLEXTA au besoin pour prendre en charge les toxicités hématologiques et permettre la reconstitution de la formule sanguine (voir le **Tableau 6**). Consulter la monographie de l'azacitidine ou de la cytarabine pour injection pour de plus amples renseignements.

Modification de la dose selon la toxicité : Leucémie lymphoïde chronique

Une interruption du traitement et (ou) une réduction de la dose peuvent s'avérer nécessaires en cas d'effets toxiques. Voir le **Tableau 4** et le **Tableau 5** pour connaître les recommandations concernant la modification ou la réduction de la dose en cas d'effets toxiques liés à VENCLEXTA. Chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus de 1 semaine durant les 5 premières semaines de la période d'augmentation graduelle de la dose ou pendant plus de 2 semaines après avoir terminé la période d'augmentation graduelle de la dose, il faut réévaluer le risque de SLT pour déterminer s'il faut reprendre le traitement à une dose plus faible (p. ex., certaines étapes ou toutes les étapes de la période d'augmentation graduelle de la dose). Les patients qui cessent de prendre VENCLEXTA doivent cesser le traitement par le rituximab.

Tableau 4 – Modifications recommandées de la dose de VENCLEXTA selon la toxicité^a en présence de LLC

Événement	Survenue	Mesure à prendre
Syndrome de lyse tumorale		
Changements dans la valeur des paramètres biochimiques du sang ou symptômes évoquant un SLT	Tout épisode	Suspendre l'administration le jour suivant. Si les changements se résorbent dans les 24 à 48 heures suivant la prise de la dernière dose, reprendre le traitement à la même dose.
		En cas de changements dans la valeur des paramètres biochimiques du sang qui prennent plus de 48 heures à se résorber, il faut reprendre le traitement à une dose plus faible (voir le Tableau 5) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
		Dans tous les cas de SLT clinique ^b , il faut reprendre le traitement à une dose plus faible une fois la toxicité résorbée (voir le Tableau 5) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Toxicité non hématologique		
Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4	1 ^{er} épisode	Interrompre le traitement par VENCLEXTA. Une fois que la toxicité s'est atténuée jusqu'à un grade 1 ou qu'elle est revenue à l'intensité initiale, le traitement par VENCLEXTA peut être repris à la même dose. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose.
	2 ^e épisode et épisodes suivants	Interrompre le traitement par VENCLEXTA. Il faut suivre les directives du Tableau 5 pour la réduction de la dose lors de la reprise du traitement par VENCLEXTA, une fois la toxicité résorbée. Le médecin peut décider d'effectuer une réduction plus importante de la dose.

Événement	Survenue	Mesure à prendre
Toxicité hématologique		
Neutropénie de grade 3 accompagnée d'une infection ou de fièvre, ou toxicité hématologique de grade 4 (sauf une lymphopénie) (voir Error! Reference source not found. 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)	1 ^{er} épisode	Interrompre le traitement par VENCLEXTA. Pour réduire les risques d'infection associés à la neutropénie, un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) peut être administré avec VENCLEXTA, si cela est indiqué sur le plan clinique. Une fois que la toxicité s'est atténuée jusqu'à un grade 1 ou qu'elle est revenue à l'intensité initiale, le traitement par VENCLEXTA peut être repris à la même dose.
	2 ^e épisode et épisodes suivants	Interrompre le traitement par VENCLEXTA. Envisager l'administration de G-CSF, si cela est indiqué sur le plan clinique. Il faut suivre les directives du Tableau 5 pour la réduction de la dose lors de la reprise du traitement par VENCLEXTA, une fois la toxicité résorbée. Le médecin peut décider d'effectuer une réduction plus importante de la dose.
Envisager l'arrêt du traitement par VENCLEXTA quand la dose a été réduite à moins de 100 mg pendant plus de 2 semaines.		
<p>a. Le grade des effets indésirables repose sur les <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI), version 4.0.</p> <p>b. Le SLT clinique était défini comme un SLT biologique (fondé sur les anomalies aux résultats des examens de laboratoire) ayant des conséquences sur le plan clinique telles qu'une insuffisance rénale aiguë, une arythmie cardiaque ou une mort subite et [ou] des crises convulsives (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).</p>		

Tableau 5 – Réduction de la dose en raison de toxicité pendant le traitement par VENCLEXTA (LLC)

Dose au moment de l'interruption, en mg	Dose à la reprise du traitement, en mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
a. Continuer l'administration de la dose réduite pendant 1 semaine avant d'augmenter la dose.	

Modification de la dose selon la toxicité : Leucémie myéloïde aiguë

Modification de la dose en raison du syndrome de lyse tumorale

Si le patient répond aux critères définissant un SLT clinique ou biologique significatif sur le plan clinique, aucune autre dose de vénétoclax ne doit être administrée avant que le SLT ne se soit résolu. Pendant la période d'augmentation graduelle de la dose, il faut surveiller le patient pour déceler tout signe de SLT et corriger rapidement les anomalies des taux de créatinine sérique et d'électrolytes.

Modification de la dose en raison d'autres manifestations de toxicité

Il faut surveiller fréquemment la formule sanguine jusqu'à la résolution des cytopénies. La modification de la dose et l'interruption du traitement en raison d'une cytopénie dépendent de l'état de rémission. Les modifications de la dose de VENCLEXTA à envisager en cas d'effets indésirables sont indiquées au **Tableau 6**.

Tableau 6 – Modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables dans le traitement de la LMA

Effet indésirable	Survenue	Modification de la dose
Effets indésirables hématologiques		
Neutropénie de grade 4 accompagnée ou non de fièvre ou d'une infection; thrombocytopénie de grade 4 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Survenue avant la rémission ^a	Dans la plupart des cas, il ne faut pas interrompre le traitement par VENCLEXTA et l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose en présence de cytopénies avant l'obtention d'une rémission.
	Premier épisode après une rémission d'une durée minimale de 7 jours	Retarder le cycle de traitement suivant par VENCLEXTA et l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose, et surveiller la formule sanguine. Une fois que la toxicité s'est atténuée jusqu'à un grade 1 ou 2, reprendre le traitement par VENCLEXTA à la même dose, en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose.
	Épisodes ultérieurs durant les cycles après une rémission d'une durée minimale de 7 jours	Retarder le cycle de traitement suivant par VENCLEXTA et l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose, et surveiller la formule sanguine. Une fois que la toxicité s'est atténuée jusqu'à un grade 1 ou 2, reprendre le traitement par VENCLEXTA à la même dose, en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose, et réduire la durée du traitement par VENCLEXTA de 7 jours durant chaque cycle ultérieur, par exemple 21 jours au lieu de 28 jours.

Effet indésirable	Survenue	Modification de la dose
Effets indésirables non hématologiques		
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Tout épisode	Interrompre le traitement par VENCLEXTA si les soins de soutien ne permettent pas la résolution de l'épisode. Une fois que la toxicité s'est atténuée jusqu'à un grade 1 ou qu'elle est revenue à l'intensité initiale, reprendre le traitement par VENCLEXTA à la même dose.
a. Recommander une évaluation médullaire.		

Modification de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, il est recommandé de réduire la dose de VENCLEXTA de 50 % à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose; une réduction de la dose quotidienne de 50 % est aussi recommandée à l'état d'équilibre. Il faut surveiller plus fréquemment ces patients pour déceler tout signe de toxicité (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Modification de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr \geq 30 mL/min). Même si la présence d'une insuffisance rénale grave (ClCr \geq 15 mL/min et $<$ 30 mL/min) n'a eu aucune incidence sur le comportement pharmacocinétique du vénétoclax chez 6 patients atteints de LMA, l'expérience clinique est limitée, et aucune dose recommandée n'a été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr $<$ 30 mL/min) ou sous dialyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Modification de la dose lors de l'utilisation avec des inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

L'utilisation concomitante de VENCLEXTA et d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A ou d'un inhibiteur de la P-gp accroît l'exposition au vénétoclax (concentration maximale [C_{max}] et aire sous la courbe [ASC]) et peut augmenter les toxicités liées à VENCLEXTA, notamment le risque de SLT à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose. Le **Tableau 7** décrit les contre-indications et les modifications de la dose de VENCLEXTA en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A ou d'un inhibiteur de la P-gp à l'instauration du traitement, et pendant et après la période d'augmentation graduelle de la dose. Il faut surveiller plus fréquemment les patients pour déceler tout signe de toxicité (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il faut reprendre le traitement par VENCLEXTA à la dose administrée avant l'utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A ou d'un inhibiteur de la P-gp de 2 à 3 jours après l'arrêt de l'administration de l'inhibiteur de la CYP3A ou de la P-gp (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tableau 7 – Prise en charge des interactions possibles entre VENCLEXTA et des inhibiteurs de la CYP3A ou de la P-gp

Inhibiteurs	À l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose		Dose quotidienne stable (après la période d'augmentation graduelle de la dose) ^a
Inhibiteur puissant de la CYP3A	LLC	Contre-indiqué	Réduire la dose de VENCLEXTA à 100 mg ou moins
	LMA	Jour 1 – 10 mg	
		Jour 2 – 20 mg	
		Jour 3 – 50 mg	
		Jour 4 – 100 mg ou moins	
Inhibiteur modéré de la CYP3A	Réduire la dose de VENCLEXTA d'au moins 50 %		
Inhibiteur de la P-gp			
<p>a. Chez les patients atteints de LLC, éviter l'utilisation concomitante de VENCLEXTA et d'inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A. Il convient d'envisager d'autres traitements ou de réduire la dose de VENCLEXTA tel qu'il est indiqué dans ce tableau.</p>			

Modification de la dose chez les enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir **1.1 INDICATIONS**).

Modification de la dose chez les personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir **1.2 INDICATIONS**).

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Il faut dire aux patients de prendre les comprimés VENCLEXTA avec un repas et de l'eau à environ la même heure chaque jour. Les comprimés VENCLEXTA doivent être avalés entiers et ne doivent pas être croqués, brisés en morceaux ni broyés.

4.5 Dose omise

Si le patient omet de prendre une dose de VENCLEXTA et qu'il s'est écoulé moins de 8 heures après l'heure à laquelle il la prend habituellement, il doit prendre la dose omise dès que possible et continuer le traitement selon le schéma posologique quotidien habituel. Si le patient omet de prendre une dose et qu'il s'est écoulé plus de 8 heures après l'heure à laquelle il la prend habituellement, la dose omise ne doit pas être prise, et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel le lendemain.

Si le patient vomit après la prise du médicament, aucune dose supplémentaire ne doit être prise ce jour-là. La dose prescrite suivante doit être prise à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Des doses quotidiennes de vénétoclax allant jusqu'à 1 200 mg ont été administrées dans les études cliniques. Sur les 5 patients qui ont reçu une dose de 1 200 mg, 1 est décédé en raison d'un SLT après l'augmentation de la dose jusqu'à une dose de 1 200 mg. Aucune autre augmentation de la toxicité n'a été observée. Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques. Si l'on soupçonne un surdosage, le traitement devrait consister en mesures générales de soutien.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 8 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	10 mg et 100 mg de vénétoclax / comprimé	phosphate de calcium dibasique, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, alcool polyvinylique, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane
orale	50 mg de vénétoclax / comprimé	phosphate de calcium dibasique, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, alcool polyvinylique, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane

Les comprimés enrobés VENCLEXTA à 10 mg sont de forme biconvexe et ronde, de couleur jaune pâle, et portent l'inscription « V » gravée sur une face et « 10 » sur l'autre.

Les comprimés enrobés VENCLEXTA à 50 mg sont de forme biconvexe et oblongue, de couleur beige, et portent l'inscription « V » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre.

Les comprimés enrobés VENCLEXTA à 100 mg sont de forme biconvexe et oblongue, de couleur jaune pâle, et portent l'inscription « V » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre.

Pour la période d'augmentation graduelle de la dose, VENCLEXTA est offert en trousse de départ pour les 4 premières semaines du traitement. Une trousse de départ contient 4 étuis hebdomadaires renfermant chacun 1 plaquette alvéolée contenant les comprimés :

- L'étui de la semaine 1 renferme 1 plaquette alvéolée contenant 14 comprimés (soit 2 comprimés à 10 mg par jour pendant 7 jours).
- L'étui de la semaine 2 renferme 1 plaquette alvéolée contenant 7 comprimés (soit 1 comprimé à 50 mg par jour pendant 7 jours).
- L'étui de la semaine 3 renferme 1 plaquette alvéolée contenant 7 comprimés (soit 1 comprimé à 100 mg par jour pendant 7 jours).
- L'étui de la semaine 4 renferme 1 plaquette alvéolée contenant 14 comprimés (soit 2 comprimés à 100 mg par jour pendant 7 jours).

Les emballages individuels suivants sont également offerts :

- Une plaquette alvéolée à dose unitaire contenant 2 comprimés à 10 mg.
- Une plaquette alvéolée à dose unitaire contenant 1 comprimé à 50 mg.
- Une plaquette alvéolée à dose unitaire contenant 1 comprimé à 100 mg.
- Un flacon contenant 120 comprimés à 100 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Cancérogénèse et mutagenèse

Deuxièmes cancers primitifs

Dans l'étude MURANO, les deuxièmes cancers primitifs ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe VENCLEXTA (vénétoclax) + rituximab (11 %) que dans le groupe bendamustine + rituximab (7 %). Ce taux plus élevé dans le groupe VENCLEXTA + rituximab était principalement dû à une fréquence plus élevée de cancers de la peau non mélaniques (7 % vs 3 % dans le groupe bendamustine + rituximab).

Dans la base de données groupées sur l'innocuité de VENCLEXTA administré à raison de 400 mg en monothérapie, d'autres cancers, le plus souvent des cancers de la peau, sont survenus chez 18,8 % des patients traités par VENCLEXTA. Des cancers de la peau autres que des mélanomes (cancers non mélaniques) sont survenus chez 9,4 % des patients, et des cancers autres que des cancers de la peau sont survenus chez 9,4 % des patients. Le lien de causalité avec VENCLEXTA n'a pas été déterminé.

Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe de cancer de la peau non mélanique. Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée sur le vénétoclax.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), y compris des cas mortels et d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, se sont produits chez des patients traités par VENCLEXTA (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

VENCLEXTA peut provoquer une réduction rapide de la charge tumorale et comporte donc un risque de SLT à l'instauration du traitement, au cours de la période d'augmentation graduelle de la dose et lorsque le traitement est repris après une interruption chez les patients atteints de LLC. Des changements dans la valeur des paramètres biochimiques du sang indicateurs d'un SLT et commandant une prise en charge rapide peuvent se produire dès les 6 à 8 heures suivant la prise de la 1^{re} dose de VENCLEXTA et à chaque augmentation de la dose. Il faut informer le patient de ne pas prendre la dose suivante avant que les résultats d'analyse des paramètres biochimiques du sang de 24 heures n'aient été évalués et qu'on ne lui ait dit qu'il est sûr de prendre la dose suivante (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des cas de SLT, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients ayant reçu une dose unique de 20 mg de VENCLEXTA.

Le risque de SLT réalise un continuum influencé par de multiples facteurs (voir le **Tableau 1**), y compris les affections concomitantes (en particulier une diminution de la fonction rénale), la charge tumorale et la splénomégalie dans les cas de LLC.

Chez tous les patients, il faut évaluer le risque et prendre des mesures de prophylaxie appropriées contre le SLT, notamment le recours à l'hydratation et à des anti-hyperuricémiques, avant d'entreprendre le traitement par VENCLEXTA. Il faut surveiller les paramètres biochimiques du sang et corriger les anomalies sans délai (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Enfin, il faut recourir à des mesures plus énergiques (hydratation intraveineuse, surveillance fréquente, hospitalisation) à mesure que le risque augmente (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il faut au besoin interrompre l'administration du médicament; au moment de reprendre le traitement par VENCLEXTA, suivre les directives pour la modification de la dose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le vénétoclax est un substrat de la CYP3A et de la P-gp. L'utilisation concomitante de VENCLEXTA et d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A ou d'un inhibiteur de la P-gp accroît l'exposition au vénétoclax (C_{max} et ASC) et peut augmenter le risque de SLT à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Chez les patients atteints de LLC, l'utilisation concomitante de VENCLEXTA et de puissants inhibiteurs de la CYP3A est contre-indiquée à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose de 5 semaines (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Il faut suivre les recommandations relatives à la prise en charge des interactions médicament-médicament résumées au **Tableau 7** chez les patients qui doivent prendre VENCLEXTA en même temps que des inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A ou des inhibiteurs de la P-gp (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il faut surveiller plus fréquemment les patients pour déceler tout signe de toxicité de VENCLEXTA (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il ne faut pas consommer de produits contenant du pamplemousse, de l'orange de Séville et de la carambole durant la période d'augmentation graduelle de la dose, car ils contiennent des inhibiteurs de la CYP3A.

Système sanguin et lymphatique

Hémorragie

Des épisodes hémorragiques graves et mortels ont été signalés chez des patients atteints de LMA traités par VENCLEXTA en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose. Les épisodes hémorragiques de grade ≥ 3 ont été plus souvent signalés chez les patients traités par VENCLEXTA en association avec l'azacitidine (10,2 %) ou avec la cytarabine à faible dose (10,6 %) que chez ceux ayant reçu le placebo en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose (6,3 % et 7,4 %, respectivement).

Il faut surveiller les patients pour déceler la survenue d'épisodes hémorragiques et interrompre le traitement s'il y a lieu (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Neutropénie

La neutropénie est un facteur de risque associé au traitement par VENCLEXTA.

Une neutropénie (tous grades confondus) a été signalée chez 58 % des patients du groupe VENCLEXTA + obinutuzumab dans le cadre de l'étude CLL14. Le traitement a dû être interrompu chez 41 % des patients, la dose a dû être réduite chez 13 % des patients et 2 % des patients ont cessé de prendre VENCLEXTA en raison d'une neutropénie. La neutropénie était de grade 3 chez 25 % des patients et de grade 4 chez 28 % des patients. La durée médiane des épisodes de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 22 jours (plage : 2 à 363 jours). Les complications suivantes de la neutropénie ont été signalées dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab et dans le groupe obinutuzumab + chlorambucil, respectivement : neutropénie fébrile (6 % et 4 %), infections de grade ≥ 3 (19 % et 16 %) et infections graves (19 % et 14 %).

Une neutropénie a été signalée chez 65 % des patients traités par VENCLEXTA en association avec le rituximab dans le cadre de l'étude MURANO, dont une neutropénie de grade 3 signalée chez 35 % des patients et une neutropénie de grade 4 signalée chez 27 % des patients. En outre, une neutropénie fébrile a été signalée chez 4 % des patients. La durée médiane des épisodes de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 8 jours (plage : 1 à 712 jours). L'administration du traitement a dû être interrompue chez 46 % des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab et 3 % des patients ont cessé de prendre VENCLEXTA en raison d'une neutropénie.

Une neutropénie a été signalée chez 51,7 % des patients traités par VENCLEXTA administré à raison de 400 mg dans le cadre des études cliniques sur l'utilisation de VENCLEXTA en monothérapie, dont une neutropénie de grade 3 ou 4 signalée chez 46 % des patients (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il est fréquent que les patients atteints de LMA présentent une neutropénie de grade 3 ou 4 avant d'entreprendre le traitement. Dans le cadre des études cliniques, le nombre initial de neutrophiles a diminué chez 95 à 98 % des patients atteints de LMA traités par VENCLEXTA en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose. La neutropénie peut réapparaître aux cycles de traitement ultérieurs.

Dans le cadre de l'étude VIALE-A, une neutropénie de grade ≥ 3 a été signalée chez 45 % des patients traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine. Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine et dans le groupe placebo + azacitidine, respectivement : neutropénie fébrile (42 % et 19 %), infections de grade ≥ 3 (64 % et 51 %) et infections graves (57 % et 44 %).

Dans le cadre de l'étude VIALE-C, une neutropénie de grade ≥ 3 a été signalée chez 51 % des patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose. Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose et dans le groupe placebo + cytarabine à faible dose, respectivement : neutropénie fébrile (32 % et 29 %), infections de grade ≥ 3 (42 % et 50 %) et infections graves (35 % et 35 %).

Il faut surveiller la formule sanguine complète pendant toute la période de traitement. Des interruptions de l'administration ou des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie grave. Il convient d'envisager des mesures de soutien, y compris le recours à des antimicrobiens en présence de tout signe d'infection, et l'emploi de facteurs de croissance en prophylaxie (p. ex., G-CSF) (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il faut surveiller ces patients plus étroitement pour déceler tout signe de toxicité à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, il est recommandé de réduire la dose de VENCLEXTA de 50 % à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose; une réduction de la dose quotidienne de 50 % est aussi recommandée à l'état d'équilibre. Il faut surveiller plus étroitement ces patients pour déceler tout signe de toxicité (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Système immunitaire

Immunisation

Aucune étude n'a été menée sur l'innocuité et l'efficacité de l'immunisation par des vaccins vivants atténués pendant ou après le traitement par VENCLEXTA. Il ne faut pas administrer de vaccins vivants pendant le traitement par VENCLEXTA ni par la suite, avant la reconstitution des lymphocytes B. Il faut informer les patients que les vaccins pourraient être moins efficaces.

Infections

Des infections graves et mortelles, y compris des cas d'état septique, ont été signalées chez des patients traités par VENCLEXTA (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut surveiller les patients traités par VENCLEXTA pour déceler toute fièvre et tout autre signe d'infection, effectuer périodiquement une formule sanguine complète tout au long du traitement et, s'il y a lieu, administrer rapidement le traitement qui s'impose. Le traitement par VENCLEXTA doit être interrompu si l'état du patient l'exige (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans l'étude MURANO menée chez des patients atteints de LLC, la fréquence des infections (tous grades confondus) a été plus élevée dans le groupe VENCLEXTA + rituximab que dans le groupe bendamustine + rituximab (75 % vs 62 %). Les infections les plus fréquentes dans le groupe VENCLEXTA + rituximab étaient les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures (voir le **Tableau 10**). Des infections graves ont été signalées chez 21 % des patients traités par VENCLEXTA + rituximab, dont 4 cas mortels (3 patients sont décédés à la suite d'une pneumonie et 1 patient est décédé à la suite d'un état septique), comparativement à 24 % des patients du groupe bendamustine + rituximab, dont 4 cas mortels (2 cas d'état septique, 1 cas d'infection à *Scedosporium* et 1 cas d'état septique à *Listeria*).

Dans la base de données groupées sur l'innocuité de VENCLEXTA administré à raison de 400 mg en monothérapie à des patients atteints de LLC, des infections ont été signalées chez 80,4 % des patients, dont 23,9 % étaient de grade ≥ 3 . Les infections les plus fréquentes considérées comme des effets indésirables liés au médicament étaient l'infection des voies respiratoires supérieures (30,7 %), la pneumonie (12,8 %), la rhinopharyngite (11,1 %) et l'infection des voies urinaires (9,4 %). Des infections graves ont été signalées chez 24,7 % des patients traités par VENCLEXTA en monothérapie, dont 7 cas mortels (4 états septiques, 2 pneumonies et 1 infection par le virus respiratoire syncytial). Les effets indésirables graves les plus courants de la catégorie des infections étaient la pneumonie (7,7 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (1,4 %). Le lien de causalité avec VENCLEXTA ne peut pas être exclu.

Chez les patients atteints de LMA, la fréquence des infections (tous grades confondus) a été plus élevée chez ceux traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine (84,5 %) que chez ceux traités par l'association placebo + azacitidine (67,4 %). Elle a été similaire entre les patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose (61,3 %) et ceux traités par l'association placebo + cytarabine à faible dose (61,8 %). Les infections graves le plus souvent signalées chez les patients traités par VENCLEXTA en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose ont été la pneumonie et l'état septique, signalés chez 16,6 % et 5,7 % respectivement des patients traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine, et chez 12,7 % et 5,6 % respectivement des patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose. La pneumonie et l'état septique ont également été les infections de grade ≥ 3 les plus fréquentes, signalés chez 19,8 % et 6,0 % respectivement des patients traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine, et chez 16,9 % et 5,6 % respectivement des patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose.

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut effectuer des évaluations de la charge tumorale, y compris une évaluation radiographique, chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA. Il faut aussi surveiller les paramètres biochimiques du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA, de 6 à 8 heures après l'administration de la dose et 24 heures après l'administration de la dose (pour ce qui est de la 1^{re} dose de 20 mg et de 50 mg), et avant l'administration de la dose lors des augmentations de dose subséquentes. La dose suivante ne doit pas être administrée avant que les résultats d'analyse des paramètres biochimiques du sang de 24 heures n'aient été évalués. Chez les patients exposés à un risque continu de SLT (selon la charge tumorale résiduelle, le changement observé dans les valeurs de laboratoire indicateur d'une lyse tumorale ou les affections concomitantes; voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), la même démarche de surveillance doit être suivie au début de chaque augmentation subséquente de la dose. Voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour de plus amples renseignements.

Il faut surveiller les patients traités par VENCLEXTA pour déceler tout signe d'infection et effectuer périodiquement une formule sanguine complète tout au long du traitement.

Il faut mesurer les fonctions rénale et hépatique des patients au départ, avant d'instaurer le traitement par VENCLEXTA.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique particulière n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. Selon les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr \geq 30 mL/min et $<$ 90 mL/min) (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Même si la présence d'une insuffisance rénale grave (ClCr \geq 15 mL/min et $<$ 30 mL/min) n'a eu aucune incidence sur le comportement pharmacocinétique du vénétoclax chez 6 patients atteints de LMA, l'expérience clinique est limitée, et aucune dose recommandée n'a été établie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr $<$ 30 mL/min) ou sous dialyse.

En raison du risque accru de SLT, les patients présentant une diminution de la fonction rénale (ClCr $<$ 80 mL/min) pourraient avoir besoin d'une prophylaxie plus énergique et d'une surveillance plus étroite pour réduire le risque de SLT à l'instauration du traitement par VENCLEXTA (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les femmes aptes à procréer devraient se soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par VENCLEXTA. Il faut aviser les femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par VENCLEXTA et pendant au moins 30 jours après la prise de la dernière dose du médicament.

- **Fertilité**

Une perte de cellules germinales testiculaires a été observée chez le chien. On ignore si cet effet est réversible. Selon ces observations, la fertilité masculine peut être altérée par un traitement par VENCLEXTA (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

VENCLEXTA ne doit pas être pris pendant la grossesse.

Le vénétoclax peut nuire au fœtus s'il est administré à des femmes enceintes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée sur l'utilisation de VENCLEXTA chez la femme enceinte. Chez des souris gravides, le traitement par le vénétoclax pendant la période de l'organogenèse a été associé à une augmentation des pertes post-implantation, à une baisse du poids fœtal, et à une augmentation du nombre moyen de résorptions précoces et du pourcentage de produits de conception morts ou résorbés par portée (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le vénétoclax ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les risques pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peuvent être exclus, car de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel.

L'allaitement devrait être interrompu durant le traitement par VENCLEXTA.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VENCLEXTA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'innocuité de VENCLEXTA a été évaluée chez 434 patients atteints de LLC ayant participé soit à l'étude sur l'association de VENCLEXTA et du rituximab (étude MURANO) soit à l'une de 3 études ouvertes sur VENCLEXTA en monothérapie. De ce nombre, 54 % étaient âgés d'au moins 65 ans et 16 %, d'au moins 75 ans.

Aucun ajustement posologique particulier n'est nécessaire chez les patients âgés (de 65 ans ou plus). Aucune différence clinique significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus dans les études sur VENCLEXTA en association et en monothérapie. Dans l'étude MURANO sur le traitement d'association, les cas de diarrhée, d'œdème périphérique, d'étourdissements, d'augmentation de la créatininémie, de constipation, de pyrexie et de chute ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

L'innocuité de VENCLEXTA (vénétoclax) administré en association avec l'obinutuzumab (n = 212) et l'innocuité de l'obinutuzumab administré en association avec le chlorambucil (n = 214) ont été évaluées et comparées dans le cadre d'une étude de phase III, ouverte et à répartition aléatoire (1:1) menée chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités et présentant des maladies concomitantes; voir la section **14 Études CLINIQUES** pour obtenir de plus amples renseignements sur le traitement à l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) (tous grades confondus) signalés chez les patients traités par VENCLEXTA administré en association avec l'obinutuzumab étaient la neutropénie et la diarrhée.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) signalés dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab étaient la neutropénie, l'anémie et la neutropénie fébrile.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 49,1 % des patients traités par VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment (≥ 2 %) dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab étaient la pneumonie, l'état septique et la neutropénie fébrile. En tout, 16 patients sont décédés en raison d'un effet indésirable dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab, l'état septique étant la cause de décès la plus fréquente.

Dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab, les effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 16 % des patients, une réduction de la dose chez 21 % des patients et une interruption du traitement chez 74 % des patients. L'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné une interruption du traitement par VENCLEXTA était la neutropénie.

VENCLEXTA en association avec le rituximab

L'innocuité de VENCLEXTA administré en association avec le rituximab (n = 194) et l'innocuité de la bendamustine administrée en association avec le rituximab (n = 188) ont été évaluées et comparées dans le cadre d'une étude de phase III, ouverte et à répartition aléatoire menée chez des patients atteints de LLC ayant reçu au moins 1 traitement antérieur (étude MURANO; voir la section **14 Études CLINIQUES** pour obtenir de plus amples renseignements sur le traitement à l'étude). Au moment de l'évaluation des données, la durée médiane de l'exposition était de 22 mois dans le groupe VENCLEXTA + rituximab, comparativement à 6 mois dans le groupe bendamustine + rituximab.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) (tous grades confondus) signalés dans le groupe VENCLEXTA + rituximab à une fréquence dépassant de 5 % celle observée dans le groupe bendamustine + rituximab étaient la neutropénie, la diarrhée et l'infection des voies respiratoires supérieures. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés plus fréquemment dans le groupe VENCLEXTA + rituximab que dans le groupe bendamustine + rituximab (64 % vs 48 %), principalement en raison des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 (voir le **Tableau 10**).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 46 % des patients traités par VENCLEXTA en association avec le rituximab. Les effets indésirables graves signalés le plus fréquemment (≥ 2 %) dans le groupe VENCLEXTA + rituximab étaient la pneumonie, la neutropénie fébrile, la pyrexie et le SLT. En tout, 10 patients sont décédés en raison d'un effet indésirable dans le groupe VENCLEXTA + rituximab, la pneumonie étant la plus fréquente cause de décès. On a signalé 2 décès des suites d'une pneumonie après l'évolution de la maladie.

Des abandons dus à des effets indésirables sont survenus chez 16 % des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab. Des réductions de doses en raison d'effets indésirables ont été effectuées chez 15 % des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab. Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 71 % des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab. L'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné une interruption du traitement par VENCLEXTA était la neutropénie.

VENCLEXTA en monothérapie

L'innocuité de VENCLEXTA a été évaluée à partir d'une base de données groupées sur l'innocuité de 352 patients atteints de LLC ayant déjà été traités contre ce cancer et qui ont reçu VENCLEXTA dans le cadre de 2 études de phase II (M13-982 et M14-032) et de 1 étude de phase I (M12-175). Les patients recrutés dans ces études étaient atteints de LLC et avaient déjà été traités contre ce cancer; 212 d'entre eux étaient porteurs d'une délétion 17p et 146 n'avaient pas répondu au traitement par un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B. Les patients ont été traités par VENCLEXTA en monothérapie à raison de 400 mg 1 fois par jour après la période d'augmentation graduelle de la dose.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) (tous grades confondus) étaient la neutropénie, la diarrhée, les nausées, l'anémie, la thrombocytopénie, la fatigue, l'infection des voies respiratoires supérieures et la toux.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 56,5 % des patients. Les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés ($\geq 2\%$) étaient la pneumonie, la neutropénie fébrile, l'état septique, la pyrexie et l'anémie hémolytique auto-immune. Des décès consécutifs à certains effets indésirables, sans lien avec la progression de la maladie, ont été signalés chez 17 patients. Ces décès ont été le plus souvent (2 patients chacun) attribués à un choc septique et à une insuffisance cardio-pulmonaire.

Des abandons du traitement par VENCLEXTA dus à des effets indésirables sont survenus chez 11 % des patients. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 2\%$) étaient la thrombocytopénie, l'anémie hémolytique auto-immune, la fatigue et le syndrome de défaillance multiviscérale.

La posologie a été réduite en raison d'effets indésirables chez 14 % des patients. La neutropénie a été l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (≥ 5 patients) ayant entraîné une réduction de la posologie. Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 40 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné une interruption du traitement le plus fréquemment signalés (≥ 5 patients) étaient la neutropénie, les nausées, la diarrhée, la pneumonie, les vomissements, la neutropénie fébrile, la thrombocytopénie, l'hyperphosphatémie, la pyrexie, le syndrome de lyse tumorale et l'augmentation de la créatininémie.

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine

L'innocuité de VENCLEXTA (dose quotidienne de 400 mg) en association avec l'azacitidine (n = 283) a été évaluée comparativement à celle d'un placebo en association avec l'azacitidine (n = 144) dans le cadre d'une étude de phase III à double insu et à répartition aléatoire menée chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée (voir **14 Études CLINIQUES**). Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane du traitement était de 7,6 mois (plage : < 0,1 à 30,7 mois) dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine et de 4,3 mois (plage : 0,1 à 24,0 mois) dans le groupe placebo + azacitidine.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 15\%$) (tous grades confondus) signalés par un pourcentage plus élevé de patients ($\geq 5\%$ des patients) traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine, comparativement à ceux ayant reçu l'association placebo + azacitidine, ont été la thrombocytopénie, la neutropénie, les nausées, la neutropénie fébrile, la diarrhée, les vomissements, l'anémie, la diminution de l'appétit, l'œdème périphérique, la leucopénie et l'asthénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 le plus fréquemment ($\geq 5\%$) signalés chez un pourcentage plus élevé de patients ($\geq 2\%$ de plus) du groupe VENCLEXTA + azacitidine comparativement au groupe placebo + azacitidine ont été la thrombocytopénie, la neutropénie, la neutropénie fébrile, l'anémie, la leucopénie et la fibrillation auriculaire.

Dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine, des effets indésirables graves ont été signalés chez 83 % des patients, les plus fréquents ($\geq 5\%$) étant la neutropénie fébrile (30 %), la pneumonie (23 %), l'état septique (16 %) et l'hémorragie (9 %). Les effets indésirables ont été la cause du décès chez 23 % des patients ayant reçu l'association VENCLEXTA + azacitidine, les effets indésirables mortels les plus fréquents ($\geq 2\%$) ayant été la pneumonie (4 %), l'état septique (3 %) et l'hémorragie (2 %).

Les effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement par VENCLEXTA chez 24 % des patients, une réduction de la dose de VENCLEXTA chez 2 % des patients et une interruption de l'administration du traitement par VENCLEXTA chez 72 % des patients. L'administration du traitement a été interrompue

chez 53 % des patients ayant obtenu une disparition de la leucémie dans la moelle osseuse, parce que leur nombre absolu de neutrophiles était < 500/microlitre.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant entraîné une interruption de l'administration du traitement par VENCLEXTA dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine étaient la neutropénie fébrile (20 %), la neutropénie (20 %), la pneumonie (14 %), la thrombocytopénie (10 %) et l'état septique (8 %).

VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose

L'innocuité de VENCLEXTA (dose quotidienne de 600 mg) en association avec la cytarabine à faible dose (n = 142) a été évaluée comparativement à celle d'un placebo en association avec la cytarabine à faible dose (n = 68) dans le cadre d'une étude de phase III à double insu et à répartition aléatoire chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée (voir **14 Études CLINIQUES**). Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane du traitement était de 3,9 mois (plage : < 0,1 à 17,1 mois) dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose et de 1,7 mois (plage : 0,1 à 14,2 mois) dans le groupe placebo + cytarabine à faible dose.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 15 %) (tous grades confondus) signalés par un pourcentage plus élevé de patients (≥ 5 % des patients) traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, comparativement à ceux ayant reçu l'association placebo + cytarabine à faible dose, ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, les nausées, la diarrhée, l'hypokaliémie, l'anémie et les vomissements. Les effets indésirables de grade ≥ 3 le plus fréquemment (≥ 5 %) signalés chez un pourcentage plus élevé de patients (≥ 2 % de plus) du groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, comparativement au groupe placebo + cytarabine à faible dose, ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, la neutropénie fébrile, l'anémie et la leucopénie.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 65 % des patients du groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, les plus fréquents (≥ 5 %) étant la pneumonie (18 %), la neutropénie fébrile (16 %), l'état septique (11 %), l'hémorragie (9 %) et la thrombocytopénie (5 %). Les effets indésirables ont été la cause du décès chez 23 % des patients ayant reçu l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, les effets indésirables mortels les plus fréquents (≥ 2 %) ayant été la pneumonie (5 %), le choc septique (3 %), l'état septique (3 %) et l'insuffisance cardiaque aiguë (2 %).

Les effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 25 % des patients, une réduction de la dose de VENCLEXTA chez 9 % des patients et une interruption de l'administration du traitement par VENCLEXTA chez 63 % des patients. Le traitement a été interrompu chez 32 % des patients ayant obtenu une disparition de la leucémie dans la moelle osseuse, parce que leur nombre absolu de neutrophiles était < 500/microlitre.

L'effet indésirable ayant entraîné le plus souvent l'arrêt du traitement par le vénétoclax dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose était la pneumonie (7 %). L'effet indésirable ayant entraîné le plus souvent (≥ 2 %) une réduction de la dose dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose était la thrombocytopénie (1 %). Les effets indésirables ayant entraîné le plus souvent (≥ 5 %) une interruption de l'administration du traitement dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose étaient la neutropénie (20 %), la thrombocytopénie (15 %), la pneumonie (8 %), la neutropénie fébrile (6 %) et l'anémie (5 %).

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est un facteur de risque important au début du traitement par VENCLEXTA.

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Dans le cadre de l'étude CLL14, le taux d'incidence du SLT biologique a été de 1 % (3/212) chez les patients traités par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les 3 cas de SLT biologique se sont résolus et n'ont pas mené au retrait de ces 3 patients de l'étude. L'administration de l'obinutuzumab a été reportée dans 2 cas en raison du SLT.

VENCLEXTA en association avec le rituximab

Dans le cadre de l'étude MURANO, le taux d'incidence du SLT a été de 3 % (6/194; 1 cas de SLT clinique, 5 cas de SLT biologique) chez les patients recevant le traitement associant VENCLEXTA et le rituximab. Après le recrutement de 77 des 389 patients, le protocole a été modifié afin d'inclure les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT décrites à la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Tous les épisodes de SLT sont survenus pendant la période d'augmentation graduelle de la dose de VENCLEXTA. Les 6 patients ont terminé la période d'augmentation graduelle de la dose pour atteindre la dose quotidienne recommandée de 400 mg de VENCLEXTA. Aucun cas de SLT clinique n'a été observé chez les patients qui ont suivi le schéma actuel d'augmentation graduelle de la dose d'une durée de 5 semaines et chez qui les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT ont été instaurées (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les taux de résultats anormaux aux examens de laboratoire apparus en cours de traitement durant l'étude MURANO sont présentés au **Tableau 16**.

VENCLEXTA en monothérapie

Dans les 1^{res} études de phase I de détermination de la dose, dont la période d'augmentation de la dose était plus courte (2 à 3 semaines) et la dose initiale, plus élevée, la fréquence du SLT a été de 13 % (10/77; 5 cas de SLT biologique, 5 cas de SLT clinique), y compris 2 événements mortels et 3 cas d'insuffisance rénale aiguë, dont 1 nécessitant la dialyse. Le risque de SLT a diminué après la révision du schéma posologique et la modification des mesures de prophylaxie et de surveillance (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez 168 patients atteints de LLC (163 ayant déjà été traités et 5 n'ayant jamais été traités contre ce cancer) qui ont commencé par recevoir une dose quotidienne de 20 mg qui a été portée à 400 mg sur une période de 5 semaines dans le cadre des études M13-982 et M14-032, le taux de SLT a été de 2,4 %. Tous les cas de SLT ont satisfait aux critères définissant le SLT biologique ou ont été signalés comme étant des cas de SLT par le médecin. Aucun cas de SLT entraînant des conséquences cliniques n'a été observé chez ces patients (voir le **Tableau 14**).

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose

Dans le cadre de l'étude de phase III à répartition aléatoire ayant évalué VENCLEXTA en association avec l'azacitidine (VIALE-A), le taux d'incidence du SLT chez les patients atteints de LMA qui ont suivi le schéma d'augmentation graduelle de la dose sur 3 jours et chez qui les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT ont été instaurées a été de 1,1 % (3/283, 1 cas de SLT clinique). Dans le cadre de l'étude de phase III à répartition aléatoire ayant évalué VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose (VIALE-C), l'incidence du SLT chez les patients atteints de LMA qui ont suivi le schéma d'augmentation graduelle de la dose sur 4 jours et chez qui les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT ont été instaurées a été de 5,6 % (8/142, 4 cas de SLT clinique, dont 2 mortels). Les études exigeaient la réduction du nombre de globules blancs ($< 25 \times 10^9/L$) avant l'instauration du traitement par VENCLEXTA, en plus du schéma d'augmentation graduelle de la dose et des mesures de

prophylaxie et de surveillance du SLT habituelles (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Tous les cas de SLT sont survenus pendant la période d'augmentation graduelle de la dose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Le **Tableau 9** présente les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude CLL14, par système organique du MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), qui découlent de l'exposition à VENCLEXTA pendant une durée médiane de 10,5 mois (plage : 1 à 13,5 mois) et de l'exposition à l'obinutuzumab et au chlorambucil pendant 6 et 12 cycles, respectivement.

Tableau 9 – Effets indésirables (tous grades confondus) signalés chez ≥ 10% des patients traités par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + obinutuzumab (N = 212)		obinutuzumab + chlorambucil (N = 214)	
	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Neutropénie ^a	60	56	62	52
Anémie ^b	17	8	20	7
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	28	4	15	1
Nausées	19	0	22	1
Constipation	13	0	9	0
Vomissements	10	1	8	1
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Fatigue ^c	21	2	23	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^d	17	1	17	1
<p>a. Le terme « neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>b. Le terme « anémie » comprend les termes privilégiés suivants : anémie et baisse de l'hémoglobine.</p> <p>c. Le terme « fatigue » comprend les termes privilégiés suivants : fatigue, asthénie et léthargie.</p> <p>d. Le terme « infection des voies respiratoires supérieures » comprend les termes privilégiés suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, rhinite allergique, laryngite, pharyngite à streptocoque et infection virale des voies respiratoires supérieures.</p>				

VENCLEXTA en association avec le rituximab

Le **Tableau 10** décrit les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude MURANO.

Tableau 10 – Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients et à une fréquence de $\geq 5\%$ plus élevée (tous grades confondus) ou de $\geq 2\%$ plus élevée (grade 3 ou 4) chez les patients traités par l'association VENCLEXTA + rituximab que chez ceux recevant l'association bendamustine + rituximab

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + rituximab (N = 194)		bendamustine + rituximab (N = 188)	
	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Neutropénie ^a	65	62	50	44
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	40	3	17	1
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures ^b	39	2	23	2
Infection des voies respiratoires inférieures ^c	18	2	10	2
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^d	19	1	13	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Syndrome de lyse tumorale ^e	3	3	1	1
<p>a. Le terme « neutropénie » comprend les termes privilégiés suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>b. Le terme « infection des voies respiratoires supérieures » comprend les termes privilégiés suivants : laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, pharyngoamygdalite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.</p> <p>c. Le terme « infection des voies respiratoires inférieures » comprend les termes privilégiés suivants : bronchite, bronchite chronique, infection des voies respiratoires inférieures et infection pulmonaire.</p> <p>d. Le terme « douleur musculosquelettique » comprend les termes privilégiés suivants : dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique thoracique, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale et douleur dans les extrémités.</p> <p>e. Comprend 6 patients chez qui un SLT a été signalé; dans 5 cas, il s'agissait d'un SLT biologique et dans 1 cas, d'un SLT clinique (défini comme un SLT biologique ayant des conséquences sur le plan clinique telles qu'une insuffisance rénale aiguë, une arythmie cardiaque ou une mort subite et [ou] des crises convulsives).</p>				

VENCLEXTA en monothérapie

Le **Tableau 11** ci-dessous décrit les effets indésirables qui découlent de l'exposition à VENCLEXTA administré en monothérapie à raison de 400 mg 1 fois par jour à 352 patients atteints de LLC ayant déjà été traités contre ce cancer dans le cadre de 3 études à groupe unique (M13-982, M14-032, M12-175). La durée médiane du traitement était de 17,9 mois (plage : 0 à 50,1 mois).

Tableau 11 – Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ (tous grades confondus) ou $\geq 5\%$ (grade 3 ou 4) des patients atteints de LLC ayant déjà été traités

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA (N = 352)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Neutropénie ^a	51,7	46
Anémie ^b	33,5	18,8
Thrombocytopénie ^c	31,5	20,5
Lymphopénie ^d	11,1	6,8
Neutropénie fébrile	6,8	6,8
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	46	2,6
Nausées	42,6	1,1
Douleurs abdominales ^e	19,6	2,8
Constipation	17,3	0,3
Vomissements	16,2	1,1
Mucosite ^f	14,2	0,3
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue ^g	33,8	4,0
Œdème ^h	22,2	1,7
Pyrexie	18,8	0,6
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ⁱ	41,5	1,4
Pneumonie ^j	14,8	7,7
Infection des voies respiratoires inférieures ^k	13,4	2,3

	VENCLEXTA (N = 352)	
Effets indésirables par système organique	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^l	30,7	2,3
Arthralgie	13,6	0,9
Troubles du système nerveux		
Céphalées	18,8	0,6
Étourdissements ^m	14,8	0
Troubles du métabolisme et de la nutritionⁿ		
Hyperphosphatémie ^o	17,6	1,4
Hypokaliémie ^p	15,6	4,8
Hypocalcémie ^q	12,2	2,3
Hyperkaliémie ^r	11,1	1,1
Hypomagnésémie	10,8	0,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux ^s	24,4	0
Dyspnée ^t	13,6	1,4
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^u	18,5	0,3
<p>a. Neutropénie / diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>b. Anémie / baisse de l'hémoglobine.</p> <p>c. Thrombocytopénie / diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>d. Lymphopénie / diminution du nombre de lymphocytes.</p> <p>e. Comprend : gêne abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales basses et douleurs abdominales hautes.</p> <p>f. Comprend : ulcères buccaux, inflammation des muqueuses, douleur buccale, douleur oropharyngée et stomatite.</p> <p>g. Comprend : asthénie, fatigue et léthargie.</p> <p>h. Comprend : œdème facial, surcharge liquidienne, œdème périphérique, enflure périphérique et œdème généralisé.</p> <p>i. Comprend : laryngite, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures et infection virale des voies respiratoires supérieures.</p> <p>j. Comprend : pneumonie atypique, pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>, pneumonie, pneumonie à <i>Legionella</i>, pneumonie fongique, pneumonie à virus respiratoire syncytial, pneumonie virale.</p> <p>k. Comprend : bronchite, bronchite chronique, infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire.</p>		

	VENCLEXTA (N = 352)	
Effets indésirables par système organique	Tous grades confondus(%)	Grade 3 ou 4 (%)
l. Comprend : dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique thoracique, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale et douleur dans les extrémités.		
m. Comprend : étourdissements et vertiges.		
n. Les taux reposent sur l'ensemble des patients ayant reçu du vénétoclax à raison de 400 mg 1 fois par jour et diffèrent donc de ceux présentés au Tableau 14 qui ne concernent que les patients ayant suivi le schéma actuel d'augmentation graduelle de la dose et respecté les mesures de prophylaxie contre le SLT.		
o. Hyperphosphatémie / augmentation de la phosphorémie.		
p. Hypokaliémie / diminution de la kaliémie.		
q. Hypocalcémie / diminution de la calcémie.		
r. Hyperkaliémie / augmentation de la kaliémie.		
s. Comprend : toux, toux productive et syndrome de toux touchant les voies respiratoires supérieures.		
t. Comprend : dyspnée, dyspnée à l'effort et dyspnée au repos.		
u. Comprend : dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite de contact, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papulaire, éruption cutanée papulaire, éruption cutanée vésiculaire et éruption cutanée prurigineuse.		

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine

Le **Tableau 12** et le **Tableau 18** ci-dessous présentent respectivement les effets indésirables et les anomalies des résultats des examens de laboratoire observés dans le cadre de l'étude VIALE-A (M15-656) qui découlent de l'exposition à l'association VENCLEXTA + azacitidine pendant une durée médiane de 7,6 mois (plage : < 0,1 à 30,7 mois).

Tableau 12 – Effets indésirables fréquents (> 10 %) signalés à une fréquence de ≥ 5 % plus élevée (tous grades confondus) ou de ≥ 2 % plus élevée (grade ≥ 3) chez les patients traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine que chez ceux recevant l'association placebo + azacitidine

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + azacitidine (N = 283)		placebo + azacitidine (N = 144)	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Thrombocytopénie ^a	51	48	41	38
Neutropénie ^b	45	45	30	28
Neutropénie fébrile	42	42	19	19
Anémie ^c	28	26	21	20
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	44	2	35	< 1
Diarrhée	41	5	33	3
Vomissements	30	2	23	< 1
Stomatite ^d	18	1	13	0
Douleurs abdominales ^e	18	< 1	13	0
Troubles généraux				
Fatigue ^f	31	6	23	2
Œdème ^g	27	< 1	19	0
Infections et infestations				
État septique ^h	18	18	14	14
Infection des voies urinaires ⁱ	16	6	9	6
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	25	4	17	< 1
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	12	< 1	5	0
Troubles du système nerveux				
Étourdissements/syncope ^j	19	4	8	1

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + azacitidine (N = 283)		placebo + azacitidine (N = 144)	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	13	3	8	2
Troubles vasculaires				
Hémorragie ^k	38	10	37	6
Hypotension ^l	12	5	8	3
<p>a. Comprend : thrombocytopenie et diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>b. Comprend : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>c. Comprend : anémie et baisse de l'hémoglobine.</p> <p>d. Comprend : stomatite, ulcères buccaux, inflammation des muqueuses, chéilite, ulcères aphteux, glossite et ulcères de la langue.</p> <p>e. Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale et douleurs abdominales basses.</p> <p>f. Comprend : fatigue et asthénie.</p> <p>g. Comprend : œdème périphérique, œdème, œdème généralisé, œdème palpébral, œdème facial, œdème pénién, œdème périorbitaire et enflure.</p> <p>h. Comprend : état septique, état septique à <i>Escherichia</i>, choc septique, bactériémie, état septique à staphylocoque, état septique à <i>Klebsiella</i>, état septique à <i>Pseudomonas</i>, sepsis urinaire, sepsis bactérien, état septique à <i>Candida</i>, état septique à <i>Clostridium</i>, état septique à <i>Enterococcus</i>, sepsis fongique, sepsis neutropénique, état septique à streptocoque.</p> <p>i. Comprend : infection des voies urinaires, infection des voies urinaires à <i>Escherichia</i>, cystite, infection des voies urinaires à <i>Enterococcus</i>, infection bactérienne des voies urinaires, pyélonéphrite aiguë et infection des voies urinaires à <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>j. Comprend : vertiges, étourdissements, syncope, présyncope.</p> <p>k. Comprend : épistaxis, pétéchies, hématome, contusion, hématurie, hémorragie conjonctivale, hémoptysie, ecchymose, hémorragie hémorroïdale, méléna, saignement gingival, ecchymose au point d'injection, hémorragie buccale, hémorragie intracrânienne, purpura, hémorragie vaginale, phlyctène hémorragique (cloque de sang) tache rougeâtre sur la peau, hémorragie cérébrale, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie musculaire, hémorragie cutanée, hématome sous-cutané, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie anale, hématome cérébral, hémorragie oculaire, coagulation intravasculaire disséminée, gastrite hémorragique, hématémèse, hématochézie, hémorragie, hémorragie urinaire, diathèse hémorragique, accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, vascularite hémorragique, purpura thrombopénique immunologique, hématome au point d'incision, hématome au point d'injection, hémorragie intestinale, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie muqueuse, hémorragie péniénne, hématome péri-néal, hématome périorbitaire, hématome postopératoire, hémorragie postopératoire, hémorragie rectale, hémorragie rétinienne, choc hémorragique, hémorragie des tissus mous, hématome sous-dural, hémorragie sous-durale, hématome lingual, hémorragie linguale, hémorragie urétrale, hémorragie au point de ponction vasculaire, hémorragie vitréenne et hémorragie consécutive à une plaie.</p> <p>l. Comprend : hypotension et hypotension orthostatique.</p>				

VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose

Le **Tableau 13** et le **Tableau 19** ci-dessous présentent respectivement les effets indésirables et les anomalies des résultats des examens de laboratoire observés dans le cadre de l'étude VIALE-C (M16-043) qui découlent de l'exposition à l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose pendant une durée médiane de 3,9 mois (plage : < 0,1 à 17,1 mois).

Tableau 13 – Effets indésirables fréquents (≥ 10 %) signalés à une fréquence de ≥ 5 % plus élevée (tous grades confondus) ou de ≥ 2 % plus élevée (grade ≥ 3) chez les patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose que chez ceux recevant l'association placebo + cytarabine à faible dose

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose (N = 142)		placebo + cytarabine à faible dose (N = 68)	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles du système sanguin et lymphatique				
Neutropénie ^a	51	51	21	19
Thrombocytopénie ^b	50	49	44	43
Neutropénie fébrile	32	32	29	29
Anémie	27	25	22	22
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	42	1	31	0
Diarrhée	28	3	16	0
Vomissements	25	< 1	13	0
Douleurs abdominales ^c	15	< 1	9	3
Stomatite ^d	15	1	6	0
Infections et infestations				
Pneumonie ^e	29	24	22	22
Anomalies des résultats des examens				
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	11	2	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	28	11	22	15
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^f	23	3	18	0

Effets indésirables par système organique	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose (N = 142)		placebo + cytarabine à faible dose (N = 68)	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Fatigue ^g	22	2	21	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	11	0	4	0
Étourdissements/syncope ^h	12	1	6	0
Troubles vasculaires				
Hémorragie ⁱ	40	11	28	7
Hypotension ^j	11	5	4	1
<p>a. Comprend : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>b. Comprend : thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>c. Comprend : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale et douleurs abdominales basses.</p> <p>d. Comprend : stomatite, ulcères buccaux, ulcères aphteux, glossite, inflammation des muqueuses et ulcères de la langue.</p> <p>e. Comprend : pneumonie, infection pulmonaire, pneumonie fongique, mycose pulmonaire, aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>f. Comprend : dorsalgie, arthralgie, douleur dans les extrémités, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur cervicale, douleurs thoraciques non cardiaques, arthrite, douleur osseuse, douleur musculosquelettique thoracique et douleur rachidienne.</p> <p>g. Comprend : fatigue et asthénie.</p> <p>h. Comprend : vertiges, étourdissements, syncope, présyncope.</p> <p>i. Comprend : épistaxis, hémorragie conjonctivale, pétéchies, coagulation intravasculaire disséminée, ecchymose, hémoptysie, contusion, hémorragie gastro-intestinale, saignement gingival, hématome, mélna, hémorragie buccale, angine bulleuse hémorragique, hématochézie, purpura, hémorragie gastro-intestinale haute, hématome palpébral, hématurie, hémorragie rétinienne, hémorragie au point d'insertion d'un cathéter, hémorragie cérébrale, contusion oculaire, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique, hémorragie intracrânienne, hémorragie sous-cutanée, susceptibilité accrue aux ecchymoses, ecchymose au point d'injection, hémorragie labiale, hémorragie muqueuse, hémorragie pharyngée, hémorragie postopératoire, hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie pulmonaire, purpura thrombopénique, hémorragie de la pulpe dentaire, hémorragie utérine, hémorragie à l'accès vasculaire, ecchymose au point de ponction vasculaire et hématome au point de ponction vasculaire.</p> <p>j. Comprend : hypotension et hypotension orthostatique.</p>				

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Les autres effets indésirables importants sur le plan clinique (tous grades confondus) signalés chez < 10 % des patients du groupe VENCLEXTA + obinutuzumab comprennent les suivants :

Troubles du système sanguin et lymphatique : neutropénie fébrile (6 %), lymphopénie (1 %);

Infections et infestations : pneumonie^a (9 %), infection des voies urinaires^b (6 %), état septique^c (4 %);

Anomalies des résultats des examens : augmentation de la créatininémie (3 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1 %).

- Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie, pneumonie atypique, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie fongique.
- Le terme « infection des voies urinaires » comprend les termes suivants : infection des voies urinaires, cystite.
- Le terme « état septique » comprend les termes suivants : état septique, choc septique, sepsis urinaire.

Pendant le traitement par VENCLEXTA en monothérapie ayant suivi la période de traitement par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab, l'effet indésirable (tous grades confondus) le plus souvent observé (chez ≥ 10 % des patients) était la neutropénie (26 %). Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (chez ≥ 2 % des patients) étaient la neutropénie (23 %) et l'anémie (2 %).

Les données sur l'innocuité à long terme (plage de 0 à 61,1 mois), qui comprennent environ 3 ans de suivi après la fin du traitement dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab, indiquent qu'il n'y a généralement aucune toxicité d'apparition tardive unique ou cumulative associée à ce traitement.

VENCLEXTA en association avec le rituximab

Les autres effets indésirables courants associés au médicament (tous grades confondus) qui ont été signalés chez des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab participant à l'étude MURANO comprennent les suivants :

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie (16 %), thrombocytopénie (15 %), neutropénie fébrile (4 %);

Troubles gastro-intestinaux : nausées (21 %), constipation (14 %), vomissements (8 %);

Troubles généraux et affections au point d'administration : fatigue (18 %), pyrexie (15 %);

Infections et infestations : pneumonie (9 %), infection des voies urinaires (6 %), état septique (1 %);

Anomalies des résultats des examens : augmentation de la créatininémie (3 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie (6 %), hyperphosphatémie (5 %), hyperuricémie (4 %), hypocalcémie (2 %);

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux (18 %).

Pendant le traitement par VENCLEXTA en monothérapie ayant suivi la période de traitement par l'association VENCLEXTA + rituximab, les effets indésirables (tous grades confondus) le plus souvent observés (chez ≥ 10 % des patients) étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (21 %), diarrhée (19 %), neutropénie (16 %) et infection des voies respiratoires inférieures (11 %); l'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquemment observé (chez ≥ 2 % des patients) était la neutropénie (11 %).

Les données sur l'innocuité à long terme (plage de 0,3 à 60,1 mois), qui comprennent environ 2 ans de suivi après la fin du traitement dans le groupe VENCLEXTA + rituximab, indiquent qu'il n'y a généralement aucune toxicité d'apparition tardive unique ou cumulative associée à ce traitement.

VENCLEXTA en monothérapie

Les autres effets indésirables courants associés au médicament (tous grades confondus) qui ont été signalés chez les patients traités par VENCLEXTA en monothérapie comprennent les suivants :

Infections et infestations : infection des voies urinaires (9,7 %), septicémie (5 %);

Anomalies des résultats des examens : augmentation de la créatininémie (8,2 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie (7,4 %), syndrome de lyse tumorale (2,8 %).

Les effets indésirables liés au SLT observés chez 168 patients atteints de LLC ayant participé aux études M13-982 et M14-032, suivi le schéma actuel d'augmentation graduelle de la dose et respecté les mesures de prophylaxie contre le SLT décrites à la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** sont présentés au **Tableau 14**.

Tableau 14 – Effets indésirables liés au syndrome de lyse tumorale signalés chez des patients atteints de LLC ayant déjà été traités

Effet indésirable	VENCLEXTA (N = 168)	
	Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Syndrome de lyse tumorale ^a	2,4	2,4
Hyperkaliémie ^b	17,3	1,2
Hyperphosphatémie ^c	14,3	1,8
Hypocalcémie ^d	16,1	1,8
Hyperuricémie ^e	10,1	0,6

a. Résultats anormaux aux examens de laboratoire satisfaisant à au moins 2 des critères suivants dans un intervalle de 24 h : kaliémie > 6 millimoles/L, uricémie > 476 micromoles/L, calcémie < 1,75 millimole/L ou phosphorémie > 1,5 millimole/L; ou l'intervention d'un médecin.

b. Hyperkaliémie / augmentation du taux de potassium dans le sang.

c. Hyperphosphatémie / augmentation de la phosphorémie.

d. Hypocalcémie / diminution du taux de calcium dans le sang.

e. Hyperuricémie / augmentation du taux d'acide urique dans le sang.

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine

Les autres effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine comprennent les suivants :

Troubles hépatobiliaires : cholécystite/cholélithiase^a (4 %);

Infections et infestations : pneumonie^b (34 %);

Anomalies des résultats des examens : perte de poids (13 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1 %).

- Les termes « cholécystite » et « cholélithiase » comprennent les termes suivants : cholécystite aiguë, cholélithiase, cholécystite, cholécystite chronique.
- Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie, infection pulmonaire, aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie fongique, pneumonie à *Klebsiella*, pneumonie atypique, pneumonie virale, épanchement pleural infectieux, pneumonie à *Haemophilus*, pneumonie à pneumocoque, pneumonie à virus respiratoire syncytial, mycose pulmonaire, nocardiose pulmonaire, tuberculose.

VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose

Les autres effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose comprennent les suivants :

Troubles hépatobiliaires : cholécystite/cholélithiase^a (1,4 %);

Infections et infestations : état septique^b (13 %), infection des voies urinaires (7 %);

Anomalies des résultats des examens : perte de poids (9 %);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (6 %);

Troubles respiratoires : dyspnée (7 %).

- a. Les termes « cholécystite » et « cholélithiase » comprennent les termes suivants : cholécystite aiguë, cholécystite, cholécystite chronique.
- b. Le terme « état septique » comprend les termes suivants : état septique, choc septique, bactériémie, sepsis neutropénique, sepsis bactérien, état septique à staphylocoque.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Les anomalies des résultats des examens de laboratoire signalées fréquemment dans le cadre de l'étude CLL14 sont présentées au **Tableau 15**.

Tableau 15 – Anomalies, nouvelles ou aggravées, des résultats des examens de laboratoire importantes sur le plan clinique signalées chez ≥ 10 % des patients traités par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab

Anomalies des résultats des examens de laboratoire ^a	VENCLEXTA + obinutuzumab (N = 212)		obinutuzumab + chlorambucil (N = 214)	
	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 ou 4 %
Hématologiques				
Leucopénie	90	46	89	41
Lymphopénie	87	57	87	51
Neutropénie	83	63	79	56
Thrombocytopénie	68	28	71	26
Anémie	53	15	46	11
Biochimiques				
Augmentation de la créatininémie	80	6	74	2
Hypocalcémie	67	9	58	4
Hyperkaliémie	41	4	35	3
Hyperuricémie	38	38	38	38
a. Comprend les anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées ou aggravées par rapport à une situation initiale inconnue.				

VENCLEXTA en association avec le rituximab

Les anomalies des résultats des examens de laboratoire signalées fréquemment dans le cadre de l'étude MURANO sont présentées au **Tableau 16**.

Tableau 16 – Anomalies, nouvelles ou aggravées, fréquentes ($\geq 10\%$) des résultats des examens de laboratoire^a signalées à une fréquence de $\geq 5\%$ plus élevée (tous grades confondus) ou de $\geq 2\%$ plus élevée (grade 3 ou 4) dans le groupe traité par l'association VENCLEXTA + rituximab que dans le groupe recevant l'association bendamustine + rituximab

Paramètres	VENCLEXTA + rituximab (N = 194)		bendamustine + rituximab (N = 188)	
	Tous grades confondus (%) ^a	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades confondus (%) ^a	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologiques				
Leucopénie	89	46	81	35
Lymphopénie	87	56	79	55
Neutropénie	86	64	84	59
Biochimiques				
Syndrome de lyse tumorale ^b	5	5	3	3
Hypocalcémie	62	5	51	2
Hypophosphatémie	57	14	35	4
Augmentation du taux d'AST / de SGOT	46	2	31	3
Hyperuricémie	36	36	33	33
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	35	1	20	1
Hyperbilirubinémie	33	4	26	3
Hyponatrémie	30	6	20	3
Hypokaliémie	29	6	18	3
Hyperkaliémie	24	3	19	2
Hypernatrémie	24	1	13	0
Hypoglycémie	16	2	7	0
AST = aspartate transaminase; SGOT = sérum glutamo-oxaloacétique transaminase.				
a. Comprend les anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées ou aggravées par rapport à une situation initiale inconnue.				
b. Résultats d'examen de laboratoire anormaux satisfaisant à au moins 2 des critères suivants dans un intervalle de 24 heures : potassium > 6 millimoles/L, acide urique > 476 micromoles/L, calcium < 1,75 millimole/L ou phosphore > 1,5 millimole/L.				

VENCLEXTA en monothérapie

Le **Tableau 17** indique les anomalies fréquentes des résultats de s examens de laboratoire signalées tout au long du traitement qui étaient nouvelles ou aggravées par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 17 – Anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées observées avec VENCLEXTA en monothérapie ($\geq 40\%$ [tous grades confondus] ou $\geq 10\%$ [grade 3 ou 4])

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	VENCLEXTA (N = 352)	
	Tous grades confondus ^a (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologiques		
Leucopénie	89,5	44,0
Neutropénie	87,5	63,4
Lymphopénie	76,4	41,9
Anémie	72,7	27,6
Thrombocytopénie	66,8	33,2
Biochimiques		
Hypocalcémie	87,5	12,2
Hyperglycémie	67,2	7,7
Hyperkaliémie	60,1	4,9
Augmentation du taux d'AST	53,4	3,4
Hypoalbuminémie	48,9	2,0
Hypophosphatémie	46,4	11,4
Hyponatrémie	41,5	9,1
a. Comprend les anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées ou aggravées par rapport à une situation initiale inconnue.		

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine

Tableau 18 – Anomalies fréquentes ($\geq 10\%$), nouvelles ou aggravées, des résultats des examens de laboratoire signalées à une fréquence de $\geq 5\%$ plus élevée (tous grades confondus) ou de $\geq 2\%$ plus élevée (grade 3 ou 4) chez les patients traités par l'association VENCLEXTA + azacitidine que chez ceux recevant l'association placebo + azacitidine

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	VENCLEXTA + azacitidine N = 283		placebo + azacitidine N = 144	
	Tous grades confondus ^a (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades confondus ^a (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologiques				
Anémie	61	57	56	52
Thrombocytopénie	94	88	94	80
Leucopénie	98	96	81	68
Neutropénie	98	98	88	81
Lymphopénie	91	71	72	39
Biochimiques				
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	42	1	29	< 1
Hyperbilirubinémie	53	7	40	4
Baisse du taux sanguin de bicarbonate	31	< 1	25	0
Hypocalcémie	51	6	39	9
Hyponatrémie	46	14	47	8
a. Comprend les anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées ou aggravées par rapport à une situation initiale inconnue				

VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose

Tableau 19 – Anomalies fréquentes (≥ 10 %), nouvelles ou aggravées, des résultats des examens de laboratoire signalées à une fréquence de ≥ 5 % plus élevée (tous grades confondus) ou de ≥ 2 % plus élevée (grade 3 ou 4) chez les patients traités par l’association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose que chez ceux recevant l’association placebo + cytarabine à faible dose

Anomalies des résultats des examens de laboratoire	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose (N = 142)		placebo + cytarabine à faible dose (N = 68)	
	Tous grades confondus ^a (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades confondus ^a (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologiques				
Anémie	63	57	57	54
Leucopénie	95	90	75	65
Lymphopénie	92	69	65	24
Neutropénie	95	92	82	71
Thrombocytopénie	97	95	92	90
Biochimiques				
Hypocalcémie	53	8	45	13
Augmentation du taux d’ALT / de SGPT	30	4	26	1
Augmentation du taux d’AST / de SGOT	36	6	37	1
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	34	1	26	1
Hyperbilirubinémie	61	7	38	7
Hypokaliémie	56	16	42	14
Hyperglycémie	52	13	59	9
Augmentation de la créatininémie	32	4	35	3
Hypoalbuminémie	61	6	43	4
Hypernatrémie	11	3	6	1
ALT = alanine transaminase; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase.				
a. Comprend les anomalies des résultats des examens de laboratoire nouvelles ou aggravées ou aggravées par rapport à une situation initiale inconnue.				

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale, y compris des cas mortels et des cas nécessitant une dialyse/hémodiafiltration.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), l'utilisation concomitante de VENCLEXTA (vénétoclax) et de puissants inhibiteurs de la CYP3A est contre-indiquée à l'instauration du traitement et pendant la période d'augmentation graduelle de la dose (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le vénétoclax est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. Le vénétoclax est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ainsi qu'un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP et un faible inhibiteur du polypeptide de transport des anions organiques (OATP) 1B1 in vitro.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude des effets de VENCLEXTA sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines n'a été effectuée. VENCLEXTA n'exerce aucun effet ou exerce un effet minime sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ce tableau le sont sur la base des études menées sur les interactions médicamenteuses ou d'interactions potentielles selon l'importance et la gravité de l'interaction anticipée.

Effets d'autres médicaments sur VENCLEXTA

Le vénétoclax est un substrat de la CYP3A et de la P-gp. L'utilisation concomitante de VENCLEXTA et d'un inhibiteur puissant ou modéré de la CYP3A ou d'un inhibiteur de la P-gp accroît l'exposition au vénétoclax. L'utilisation concomitante de VENCLEXTA et de médicaments qui induisent la CYP3A peut diminuer l'exposition au vénétoclax (voir le **Tableau 20**).

Tableau 20 – Effets d’autres médicaments sur le comportement pharmacocinétique du vénétoclax

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie du vénétoclax	Rapport, vénétoclax ^a (avec/sans le médicament concomitant)		Commentaire clinique ^b
			C _{max}	ASC	
Puissants inhibiteurs de la CYP3A ou inhibiteurs de la P-gp					
Kétoconazole (puissant inhibiteur de la CYP3A, inhibiteur de la P-gp et de la BCRP)	400 mg 1 f.p.j., 7 jours	Dose unique de 50 mg	2,32	6,40	Dans le cas des patients qui doivent recevoir VENCLEXTA et des inhibiteurs puissants ou modérés de la CYP3A ou des inhibiteurs de la P-gp en concomitance, VENCLEXTA doit être administré conformément au schéma indiqué au Tableau 7 . Surveiller plus fréquemment les patients pour déceler tout signe de toxicité de VENCLEXTA (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Ritonavir (puissant inhibiteur de la CYP3A, inhibiteur de la P-gp et de l’OATP1B1/B3)	50 mg 1 f.p.j., 14 jours	Dose unique de 10 mg	2,42	7,91	
Posaconazole (puissant inhibiteur de la CYP3A et inhibiteur de la P-gp)	300 mg 1 f.p.j., 7 jours	50 mg 1 f.p.j. avec le posaconazole, 400 mg 1 f.p.j. sans le posaconazole	1,61	1,90	
		100 mg 1 f.p.j. avec le posaconazole, 400 mg 1 f.p.j. sans le posaconazole	1,86	2,44	
Rifampine (puissant inhibiteur de la P-gp)	Dose unique de 600 mg	Dose unique de 200 mg	2,06	1,78	

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie du vénétoclax	Rapport, vénétoclax ^a (avec/sans le médicament concomitant)		Commentaire clinique ^b
			C _{max}	ASC	
Puissants inducteurs de la CYP3A					
Rifampine (puissant inducteur de la CYP3A)	600 mg 1 f.p.j., 13 jours	Dose unique de 200 mg	0,58	0,29	Éviter l'utilisation concomitante de VENCLEXTA et d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A. Envisager d'autres médicaments associés à une moins forte induction de la CYP3A.
Azithromycine					
Azithromycine	500 mg au jour 1, puis 250 mg 1 f.p.j. pendant 4 jours	Dose unique de 100 mg	0,76	0,65	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque le vénétoclax est administré en concomitance avec l'azithromycine.
<p>a. Les rapports indiquent les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du vénétoclax administré en concomitance avec le médicament, comparativement au vénétoclax administré seul. Un rapport < 1 correspond à une baisse de l'exposition au vénétoclax, tandis qu'un rapport > 1 correspond à une augmentation de l'exposition au vénétoclax. Les rapports reposent sur des données d'études cliniques.</p> <p>b. Exemples d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés de la CYP3A et d'inhibiteurs de la P-gp :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puissants inhibiteurs de la CYP3A : itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, ritonavir. • Inhibiteurs modérés de la CYP3A : ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil. • Inhibiteurs de la P-gp : amiodarone, captopril, carvedilol, cyclosporine, félodipine, quercétine, quinidine, ranolazine, ticagrélor. • Puissants inducteurs de la CYP3A : carbamazépine, phénytoïne, rifampine, millepertuis (herbe de St Jean). • Inducteurs modérés de la CYP3A : bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline. <p>ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; C_{max} = concentration plasmatique maximale; 1 f.p.j. = une fois par jour; OATP = polypeptide de transport des anions organiques.</p>					

Agents réducteurs de l'acidité gastrique

Selon une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ou d'un lymphome non hodgkinien ainsi que chez des sujets sains, les agents réducteurs de l'acidité gastrique (p. ex., inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂, antiacides) n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du vénétoclax.

Effets de VENCLEXTA sur d'autres médicaments

Études in vitro

Des études in vitro ont révélé que le vénétoclax n'était ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 à des concentrations importantes sur le plan clinique. Le vénétoclax n'est pas un inhibiteur des enzymes uridine glucuronosyltransférases (UGT) UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ou UGT2B7. On ne s'attend pas à ce que le vénétoclax inhibe le polypeptide de transport des anions organiques (OATP) OATP1B3, les transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2, les transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1 et OAT3, et les transporteurs favorisant l'extrusion des médicaments et des toxines (MATE) MATE1 et MATE2K à des concentrations importantes sur le plan clinique.

Le vénétoclax est un inhibiteur de la P-gp et de la BCRP in vitro. Le vénétoclax peut inhiber la P-gp intestinale et la BCRP après l'administration d'une dose thérapeutique et altérer l'absorption de médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la P-gp ou de la BCRP (voir le **Tableau 21**).

Tableau 21 – Effets du vénétoclax sur le comportement pharmacocinétique d'autres médicaments

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie du vénétoclax	Rapport, médicament concomitant ^a (avec/sans vénétoclax)		Commentaire clinique
			C _{max}	ASC	
Digoxine (substrat de la P-gp)	Dose unique de 0,5 mg	Dose unique de 100 mg	1,35	1,09	Pour éviter une interaction possible dans le tube digestif, il faut éviter l'administration de substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex., la digoxine, l'évérolimus et le sirolimus). Si un substrat de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite doit être utilisé, il doit être pris au moins 6 heures avant la prise de VENCLEXTA pour éviter toute interaction possible dans le tube digestif.
Warfarine (anticoagulant)	Dose unique de 5 mg	Dose unique de 400 mg	1,18 à 1,20	1,23 à 1,28	Étant donné que le vénétoclax n'a pas été administré jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre, il est recommandé de surveiller de près le rapport international normalisé (RIN) chez les patients recevant de la warfarine.
<p>a. Les rapports indiquent les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du médicament concomitant administré avec le vénétoclax, comparativement au médicament administré seul. Un rapport < 1 correspond à une baisse de l'exposition au médicament, tandis qu'un rapport > 1 correspond à une augmentation de l'exposition au médicament. Les rapports reposent sur des données d'études cliniques.</p> <p>ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; C_{max} = concentration plasmatique maximale</p>					

9.5 Interactions médicament-aliment

Il faut éviter de consommer des produits contenant du pamplemousse, de l'orange de Séville et de la carambole durant le traitement par VENCLEXTA, car ils contiennent des inhibiteurs de la CYP3A.

Les aliments ont un effet sur le vénétoclax. L'administration de VENCLEXTA avec un repas à faible teneur en matières grasses a augmenté l'exposition au vénétoclax d'environ 3,4 fois et l'administration du médicament avec un repas à teneur élevée en matières grasses a augmenté l'exposition au vénétoclax de 5,1 à 5,3 fois, par rapport à l'administration du médicament à jeun (voir

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). VENCLEXTA doit être pris avec un repas.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Il faut éviter d'utiliser le millepertuis (herbe de St-Jean) étant donné que cette plante médicinale est un puissant inducteur de la CYP3A.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions entre VENCLEXTA et les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le vénétoclax est un inhibiteur de faible poids moléculaire sélectif et biodisponible par voie orale de la protéine BCL-2, une protéine du lymphome à lymphocytes B qui inhibe les cellules de la mort cellulaire programmée (apoptose). La surexpression de la protéine BCL-2 dans divers cancers hématologiques contribue à la survie des cellules cancéreuses en se liant à de grandes quantités de protéines proapoptotiques contenant le motif BH3 et en les séquestrant, et a été associée à une résistance aux agents chimiothérapeutiques.

La surexpression de la protéine BCL-2 a aussi été démontrée dans diverses lignées cellulaires de lymphomes et de leucémie.

Le vénétoclax contribue à rétablir le processus d'apoptose en se liant directement au sillon de liaison du domaine BH3 de BCL-2, déplaçant des protéines proapoptotiques contenant le motif BH3, comme BIM, BAX, BAK, BAD, NOXA et PUMA, pour déclencher la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (MOMP), la libération de cytochrome c et l'activation des caspases, ce qui aboutit à la mort cellulaire programmée des cellules cancéreuses (apoptose)¹. Dans les études non cliniques, le vénétoclax s'est révélé cytotoxique à l'égard d'une variété de cellules cancéreuses dérivées de cancers des lymphocytes B et d'autres cancers hématologiques qui surexpriment BCL-2.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de multiples doses de VENCLEXTA (vénétoclax) allant jusqu'à 1 200 mg 1 fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude ouverte à groupe unique comprenant 176 patients présentant des cancers hématologiques qui avaient reçu un traitement antérieur. Le vénétoclax n'a eu aucun effet important (c.-à-d. > 20 ms) sur l'intervalle QTc, et aucune relation entre l'exposition au vénétoclax et un changement de l'intervalle QTc n'a été observée.

Pharmacodynamie primaire

Le vénétoclax se lie à la protéine BCL-2 avec une affinité de liaison sous-nanomolaire (K_i par transfert d'énergie par résonance de type Förster ou TR-FRET : < 0,010 nM [nanomolaire]) et aux protéines apparentées BCL-X_L, BCL-W et MCL1, avec des valeurs de K_i par TR-FRET de 48 nM, 245 nM et > 444 nM, respectivement. Le vénétoclax perturbe les complexes formés de BCL-2 et de BIM, de

¹ Souers, A. et al. (2013). "ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets." *Nature Med* 19(2): 202–208.

BCL-X_L et de BCL-X_S, et de MCL-1 et de NOXA, avec des valeurs de CE₅₀ (concentration nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal) de 3 nM, de 2,2 micromoles et > 1 micromole, respectivement. Ces résultats concordent avec les valeurs calculées pour le vénétoclax dans les épreuves de cytotoxicité effectuées sur les cellules RS4;11 dépendantes de BCL-2 (CE₅₀ : 8 nM) ou sur les cellules H146 dépendantes de BCL-X_L (CE₅₀ : 4,3 micromoles). Le vénétoclax induit les signes cardinaux de la mort cellulaire par apoptose (c.-à-d. l'activation de la caspase-3/7, la libération du cytochrome c des mitochondries et l'externalisation de la phosphatidylsérine mesurée par coloration à l'annexine V) dans les cellules RS4;11 dépendantes de BCL-2 à des concentrations allant de 10 à 100 nM. Ces données montrent que le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine BCL-2 capable de provoquer la mort cellulaire par apoptose des cellules cancéreuses dépendantes de BCL-2 cibles.

Innocuité pharmacologique

Le vénétoclax a été soumis à des épreuves d'innocuité pharmacologique visant à évaluer ses effets sur le système nerveux central, l'appareil respiratoire et l'appareil cardiovasculaire. Dans des épreuves *in vitro*, le vénétoclax a montré une bonne sélectivité dans une gamme de récepteurs, de canaux ioniques et de transporteurs hors cible, ce qui confirme la sélectivité du vénétoclax à l'égard de BCL-2. Le métabolite M27 a produit un déplacement notable de la liaison du témoin au récepteur opioïde delta (DOP) (K_i du DOP = 0,65 micromole); toutefois, dans une épreuve fonctionnelle, aucune activité agoniste ou antagoniste n'a été observée au récepteur DOP jusqu'à une concentration maximale de 10 micromoles.

Chez la souris, le vénétoclax n'a eu aucun effet central, neurocomportemental ou respiratoire jusqu'à la dose orale la plus élevée de 600 mg/kg (C_{max} = 7,8 mcg/mL; 3,7 fois la concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max,ss}) chez l'humain à la dose de 400 mg/jour).

Pour évaluer l'innocuité cardiovasculaire, le vénétoclax a été soumis à une épreuve *in vitro* fondée sur le gène humain apparenté au gène éther-à-go-go (hERG — *human ether-a-go-go related gene*) chez des chiens conscients et anesthésiés. Dans cette épreuve, la concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) n'a pu être calculée en raison de la solubilité limitée (1,5 mcg/mL). Chez le chien anesthésié recevant du vénétoclax par perfusion intraveineuse, l'intervalle QT corrigé a augmenté légèrement, mais de façon significative (8 msec) par rapport aux valeurs de départ, comparativement à l'excipient, à la concentration plasmatique maximale atteinte de 46 mcg/mL (22 fois la C_{max,ss} chez l'humain à la dose de 400 mg/jour). Chez le chien conscient, le vénétoclax n'a produit aucun effet cardiovasculaire jusqu'à la dose orale maximale de 150 mg/kg (C_{max} = 16 mcg/mL; 7,6 fois la C_{max,ss} chez l'humain à la dose de 400 mg/jour). Chez le chien anesthésié, à des concentrations plasmatiques plus élevées, le vénétoclax a produit de légères baisses de la contractilité myocardique (-6 à -13 %) et du débit cardiaque (-11 à -19 %) à des concentrations plasmatiques ≥ 16 mcg/mL et ≥ 32 mcg/mL, respectivement. Ces concentrations sont plus élevées que la concentration plasmatique du vénétoclax chez l'humain (C_{max} moyenne = 6,09 mcg/mL à la dose de 1 200 mg).

10.3 Pharmacocinétique

La valeur des paramètres pharmacocinétiques du vénétoclax à l'état d'équilibre est présentée au **Tableau 22**. L'ASC du vénétoclax à l'état d'équilibre augmente proportionnellement à la dose dans la plage de doses allant de 150 à 800 mg.

Tableau 22 – Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques du vénétoclax (administré à raison de 400 mg) chez des patients présentant des cancers hématologiques

	C_{max} (mcg/mL)	$t_{1/2}$ (h) ^a	ASC_{0-24} (mcg*h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_{ss}/f^a (L)
Moyenne à l'état d'équilibre (CV en %)	2,10 (53)	26 (17)	32,8 (52)	16,5 (66)	256 à 321 (32)
$t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale; ASC_{0-24} = aire sous la courbe entre 0 et 24 heures; CL/F : clairance apparente; Vd_{ss}/f = volume de distribution apparent à l'état d'équilibre; CV : coefficient de variation. a. D'après l'estimation de la valeur des paramètres pharmacocinétiques dans la population.					

Absorption

À la suite de l'administration de multiples doses par voie orale, la concentration plasmatique maximale du vénétoclax a été atteinte en 5 à 8 heures.

Effet des aliments

Chez des volontaires sains, l'administration de vénétoclax avec un repas à faible teneur en matières grasses (25 % des calories provenant de matières grasses) a augmenté l'exposition au vénétoclax d'environ 3,4 fois, et l'administration du médicament avec un repas à teneur élevée en matières grasses (55 % des calories provenant de matières grasses) a augmenté l'exposition au vénétoclax de 5,1 à 5,3 fois, par rapport à l'administration du médicament à jeun (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Distribution

Le vénétoclax se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines, la fraction libre plasmatique étant < 0,01 dans une fourchette de concentrations allant de 1 à 30 micromoles (de 0,87 à 26 mcg/mL). Le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique était de 0,57. L'estimation du volume apparent de distribution du vénétoclax à l'état d'équilibre dans la population (Vd_{ss}/f) variait entre 256 et 321 L chez les patients.

Métabolisme

Des études in vitro ont montré que le vénétoclax est principalement métabolisé par la CYP3A. Le principal métabolite mis en évidence dans le plasma, M27, est doté d'une activité inhibitrice contre BCL-2 au moins 58 fois inférieure à celle du vénétoclax in vitro (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Élimination

L'estimation de la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination terminale du vénétoclax dans la population est d'environ 26 heures. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 200 mg de vénétoclax marqué au ¹⁴C à des sujets sains, plus de 99,9 % de la dose a été retrouvée dans les fèces et moins de 0,1 %, dans les urines dans les 9 jours. La forme inchangée du vénétoclax représentait 20,8 % de la dose radioactive administrée excrétée dans les fèces. Le comportement pharmacocinétique du vénétoclax ne varie pas avec le temps.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Le comportement pharmacocinétique de VENCLEXTA n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 18 ans.

- **Personnes âgées**

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge n'a pas d'effet sur le comportement pharmacocinétique du vénétoclax.

- **Sexe**

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, le sexe n'a pas d'effet sur la clairance du vénétoclax.

- **Origine ethnique**

Selon les analyses pharmacocinétiques de population réalisées chez 771 sujets atteints de LMA, dont 123 Asiatiques, l'exposition au vénétoclax a été 67 % plus élevée chez les sujets asiatiques, comparativement aux autres sujets. D'après l'analyse des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité recueillies dans des populations asiatiques et non asiatiques, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les personnes de race asiatique.

- **Insuffisance hépatique**

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur 69 sujets présentant une insuffisance hépatique légère, 7 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et 429 sujets présentant une fonction hépatique normale, l'exposition au vénétoclax était semblable chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et une fonction hépatique normale. Les critères du NCI-ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group ou groupe de travail sur le dysfonctionnement organique du National Cancer Institute) de gravité de l'insuffisance hépatique ont été utilisés pour l'analyse. L'insuffisance hépatique légère était définie comme un taux normal de bilirubine totale et un taux d'aspartate transaminase (AST) supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) ou un taux de bilirubine totale de plus de 1,0 à 1,5 fois la LSN, l'insuffisance hépatique modérée, comme un taux de bilirubine totale de plus de 1,5 à 3,0 fois la LSN et l'insuffisance hépatique grave, comme un taux de bilirubine totale de plus de 3,0 fois la LSN. Dans une étude portant expressément sur l'insuffisance hépatique, la C_{max} et l'ASC du vénétoclax chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh; 7 sujets) ou modérée (classe B de Child-Pugh; 6 sujets) étaient semblables à celles de sujets ayant une fonction hépatique normale (6 sujets) après l'administration d'une seule dose de 50 mg. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; 5 sujets), la C_{max} moyenne du vénétoclax était semblable à celle de sujets ayant une fonction hépatique normale. Cependant, l'ASC du vénétoclax était de 2,3 à 2,7 fois plus élevée que celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La $t_{1/2}$ du vénétoclax était 2 fois plus longue chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave ($t_{1/2}$ médiane de 46 h; plage de 15 à 75 h) que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale ($t_{1/2}$ médiane de 17 h; plage de 13 à 33 h) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- **Insuffisance rénale**

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur 321 sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr \geq 60 et $<$ 90 mL/min, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault), 219 sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr \geq 30 et $<$ 60 mL/min), 6 sujets présentant une insuffisance rénale grave (ClCr \geq 15 et $<$ 30 mL/min) et 224 sujets présentant une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min), l'exposition au vénétoclax était semblable chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave et une fonction rénale normale. Le comportement pharmacocinétique du vénétoclax n'a pas fait l'objet d'études chez des sujets présentant une insuffisance rénale au stade terminal (ClCr $<$ 15 mL/min) ou sous dialyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder entre 2 et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

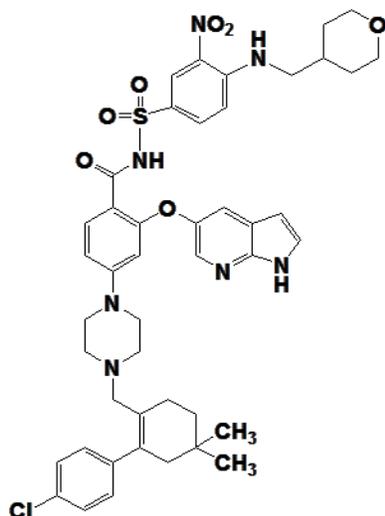
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vénétoclax

Nom chimique : 4-(4-([2-(4-chlorophényl)-4,4-diméthylcyclohex-1-en-1-yl]méthyl)pipérazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tétrahydro-2H-pyran-4-ylméthyl)amino]phényl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₅H₅₀ClN₇O₇S et 868,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le vénétoclax est un solide de couleur jaune clair à jaune foncé qui est très peu soluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab

Étude CLL14

L'étude CLL14 est une étude de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire (1:1) qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab, comparativement à celles de l'obinutuzumab en association avec le chlorambucil chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traités et présentant des maladies concomitantes (score total > 6 à l'échelle CIRS [Cumulative Illness Rating Scale ou échelle de pointage cumulatif de la maladie] ou clairance de la créatinine [ClCr] < 70 mL/min). Les patients qui ont participé à l'étude ont fait l'objet d'une évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) et, s'il y avait lieu, ont reçu un traitement prophylactique avant de recevoir l'obinutuzumab.

Tous les patients ont reçu une dose d'obinutuzumab de 1 000 mg le jour 1 du cycle 1 (la 1^{re} dose pouvait être administrée en 2 temps, soit 100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 1 ou 2), suivie d'une dose de 1 000 mg les jours 8 et 15 du cycle 1, puis le jour 1 de chaque cycle subséquent, pour un total de 6 cycles. Le jour 22 du cycle 1, les patients du groupe VENCLEXTA + obinutuzumab ont commencé à recevoir VENCLEXTA selon le schéma d'augmentation graduelle de la dose d'une durée de 5 semaines (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Après avoir terminé le schéma d'augmentation graduelle de la dose le jour 28 du cycle 2, les patients ont reçu VENCLEXTA à raison de 400 mg 1 fois par jour en traitement à durée déterminée à partir du jour 1 du cycle 3, jusqu'au dernier jour du cycle 12. Après avoir reçu VENCLEXTA pendant 12 mois, les patients ont cessé le traitement et ont fait l'objet d'un suivi visant à surveiller la progression de la maladie et la survie globale (SG). Les patients affectés aléatoirement au groupe obinutuzumab + chlorambucil ont reçu par voie orale du chlorambucil à raison de 0,5 mg/kg le jour 1 et le jour 15 des cycles 1 à 12, en l'absence d'une évolution de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Chaque cycle durait 28 jours.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes (**Tableau 23**).

Tableau 23 – Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie des patients de l'étude CLL14

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + obinutuzumab (N = 216)	obinutuzumab + chlorambucil (N = 216)
Âge, années; médiane (plage)	72 (43 à 89)	71 (41 à 89)
Race blanche, %	89	90
Sexe masculin, %	68	66
Score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), %		
0	41	48
1	46	41
2	13	12
Score CIRS, médiane (plage)	9 (0 à 23)	8 (1 à 28)
Clairance de la créatinine < 70 mL/min, %	60	55
Stade de Binet au moment de la sélection, %		
A	21	20
B	36	37
C	43	43
Caractéristiques cytogénétiques de la LLC, %		
Délétion 17p	9	7
Délétion 11q	18	20
État mutationnel, %		
Mutation du gène <i>TP53</i>	11	9
Absence de mutation du gène <i>IgHV</i>	56	57
CIRS = <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> (échelle de pointage cumulatif de la maladie); LLC = leucémie lymphoïde chronique; TP = protéine tumorale; IgHV = <i>immunoglobulin heavy chain variable region gene</i> (région variable du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines).		

Au début de l'étude, le nombre médian de lymphocytes s'établissait à 55×10^9 cellules/L dans les 2 groupes. La durée médiane du suivi au moment de l'analyse était de 28 mois (plage : 0 à 36 mois).

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de survie sans progression (SSP) évalué par les chercheurs selon les lignes directrices du NCI-WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group ou groupe de travail commandité par le National Cancer Institute) mises à jour par l'IWCLL (International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia ou atelier international sur la leucémie lymphoïde chronique) en 2008. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité

étaient la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), le taux de maladie résiduelle minimale (MRM — aussi appelée maladie résiduelle minime) négative (mesuré dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse), le taux de réponse complète (TRC), le taux de réponse global (TRG) et la SG.

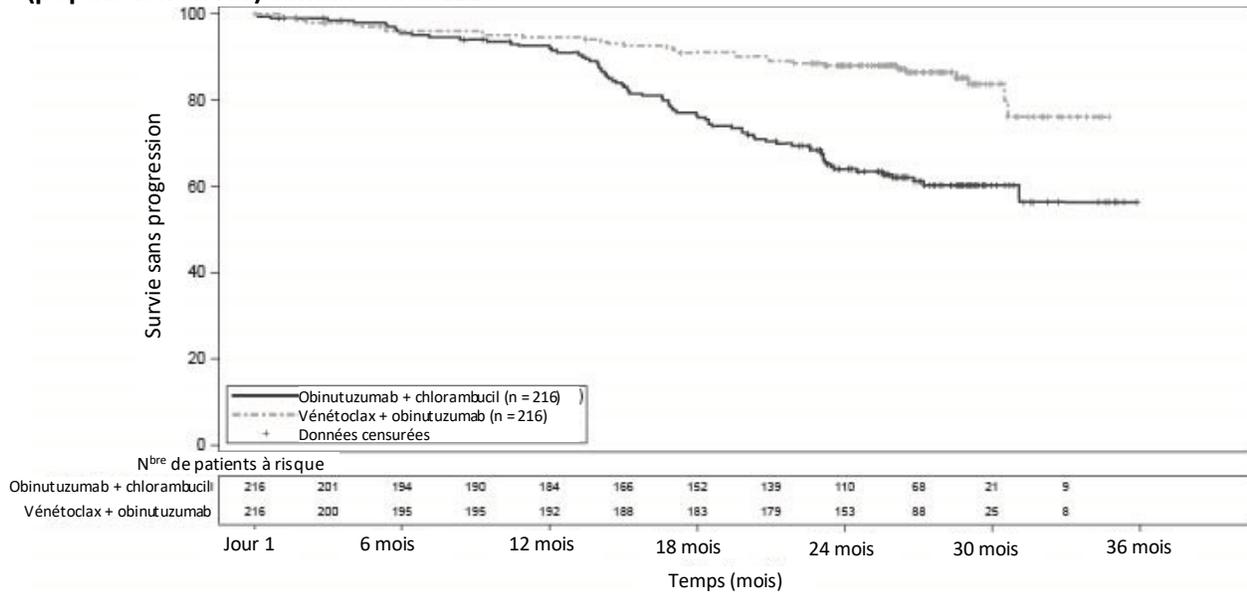
Le traitement par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab a permis d'obtenir une réduction du risque d'évolution de la maladie ou de décès statistiquement significative de 65 % par rapport au traitement par l'association obinutuzumab + chlorambucil (rapport des risques instantanés [RRI] stratifié : 0,35 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,23 à 0,53], $p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel stratifié).

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude CLL14 sont présentés au **Tableau 24**. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée à la **Figure 1**.

Tableau 24 – Résultats d'efficacité dans l'étude CLL14

	VENCLEXTA + obinutuzumab (N = 216)	obinutuzumab + chlorambucil (N = 216)
SSP évaluée par le chercheur^a		
Nombre d'événements (%)	30 (13,9)	77 (36)
Évolution de la maladie, %	14 (6)	69 (31,9)
Décès, %	16 (7,4)	8 (4)
Médiane, mois	Non atteinte	Non atteinte
RRI (IC à 95 %)	0,35 (0,23 à 0,53)	
Valeur de p	< 0,0001	
Taux de réponse		
TRG, % (IC à 95 %)	183 (85) (79,2 à 89,2)	154 (71) (64,8 à 77,2)
Valeur de p	0,0007	
RC, %	100 (46)	47 (22)
RC + RCi, %	107 (50)	50 (23)
Valeur de p	< 0,0001	
RP, %	76 (35)	104 (48)
SSP = survie sans progression; RRI = rapport des risques instantanés; IC = intervalle de confiance; TRG = taux de réponse global (RC + RCi + RPn + RP); RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète; RP = rémission partielle; RPn = rémission partielle nodulaire.		
a. Entre la répartition aléatoire et le 1 ^{er} signe de progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues; estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.		

Figure 1– Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par le chercheur (population en ITT) dans l'étude CLL14



Les résultats relatifs à la SSP évaluée par le chercheur ont été confirmés par un CEI.

La MRM a été évaluée au moyen de la réaction en chaîne par polymérase avec un oligonucléotide spécifique d'allèle (ASO-PCR, *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*). La valeur seuil pour l'absence de maladie (MRM négative) était < 1 cellule de LLC par 10⁴ leucocytes. Les taux de MRM négative sans égard à la réponse et chez les patients présentant une rémission complète (rémission complète [RC] / rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète [RCi]) selon l'évaluation par un CEI sont présentés au **Tableau 25**.

Tableau 25 – Taux de MRM négative 3 mois après la fin du traitement observés dans l'étude CLL14

	VENCLEXTA + obinutuzumab	obinutuzumab + chlorambucil
Taux de MRM négative dans la population en ITT		
N	216	216
Moelle osseuse, n (%)	123 (57)	37 (17)
IC à 95 %	(50 à 64)	(12 à 23)
Valeur de <i>p</i> ^a	< 0,0001	
Sang périphérique, n (%)	163 (76)	76 (35)
IC à 95 %	(69 à 81)	(29 à 42)
Valeur de <i>p</i> ^a	< 0,0001	

	VENCLEXTA + obinutuzumab	obinutuzumab + chlorambucil
Taux de MRM négative chez les patients présentant une RC		
N	100	47
Moelle osseuse, n (%)	69 (69)	21 (45)
IC à 95 %	(59 à 78)	(30 à 60)
Valeur de p^a	0,0048	
Sang périphérique, n (%)	87 (87)	29 (62)
IC à 95 %	(79 à 93)	(46 à 75)
Valeur de p^a	0,0005	
MRM = maladie résiduelle minimale; ITT = intention de traiter; IC = intervalle de confiance; RC = rémission complète.		
a. Valeur de p calculée selon le test du chi carré.		
Sur des échantillons appariés, les résultats relatifs à la MRM négative mesurée dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse à la fin du traitement concordaient dans 91 % des cas dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab et dans 58 % des cas dans le groupe obinutuzumab + chlorambucil.		

Au moment de l'analyse primaire de la SSP, les données relatives à la SG n'étaient pas complètes, 9 et 8 % des patients respectivement du groupe VENCLEXTA + obinutuzumab et du groupe chlorambucil + obinutuzumab étant décédés.

Dans le cadre d'une analyse exploratoire, le bienfait statistiquement et cliniquement significatif du traitement par l'association VENCLEXTA + obinutuzumab par rapport au traitement par l'association obinutuzumab + chlorambucil sur le plan de la SSP a été observé dans les sous-groupes suivants : sexe; âge (< 65 ans, ≥ 65 ans; < 75 ans, ≥ 75 ans); stade de Binet au moment de la sélection (A, B, C); symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids); ClCr estimée (< 70 mL/min, ≥ 70 mL/min); état quant à la délétion 17p; état mutationnel du gène *TP53*; état mutationnel du gène *IgHV*.

Suivi à 52 mois

Après un suivi médian de 52,4 mois, la SSP médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 57,3 à non atteinte) dans le groupe VENCLEXTA + obinutuzumab et elle a été de 36,4 mois (IC à 95 % : 34,1 à 41,0) dans le groupe obinutuzumab + chlorambucil.

Étant donné que 15,7 % des patients du groupe VENCLEXTA + obinutuzumab (34/216) et 19,0 % des patients du groupe obinutuzumab + chlorambucil (41/216) sont décédés, un bienfait sur la survie globale n'a pas été démontré (RRI stratifié : 0,85 [IC à 95 % : 0,54 à 1,35]).

VENCLEXTA en association avec le rituximab

L'étude MURANO est une étude de phase III, multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire (1:1) et comportant un traitement de durée limitée qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de VENCLEXTA (vénétoclax) en association avec le rituximab par rapport à celles de la bendamustine en association

avec le rituximab chez des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ayant reçu au moins 1 traitement antérieur. Les patients qui avaient déjà été traités par VENCLEXTA ont été exclus.

Les patients du groupe VENCLEXTA + rituximab ont d'abord reçu une dose croissante de VENCLEXTA pendant la période d'augmentation graduelle de la dose d'une durée de 5 semaines (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) pour ensuite recevoir une dose de 400 mg par jour pendant 24 mois à partir du jour 1 du cycle 1 de la période d'administration du rituximab en l'absence d'une évolution de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Après la période d'augmentation graduelle de la dose d'une durée de 5 semaines, les patients ont commencé à recevoir le rituximab à raison de 375 mg/m² au cycle 1 et de 500 mg/m² aux cycles 2 à 6. Chaque cycle durait 28 jours. Les patients du groupe bendamustine + rituximab ont reçu la bendamustine à raison de 70 mg/m² aux jours 1 et 2 du cycle pendant 6 cycles et le rituximab selon le schéma posologique décrit ci-dessus. Après la période de 24 mois de traitement pour le groupe traité par l'association VENCLEXTA + rituximab ou de 6 cycles de bendamustine + rituximab, les patients ont continué d'être suivis pour évaluer l'évolution de la maladie et la SG.

Au total, 389 patients ont été répartis aléatoirement, d'une part, dans le groupe VENCLEXTA + rituximab (194 patients) et, d'autre part, dans le groupe bendamustine + rituximab (195 patients). Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient comparables dans les 2 groupes (**Tableau 26**).

Tableau 26 – Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie des patients de l'étude MURANO

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + rituximab (N = 194)	bendamustine + rituximab (N = 195)
Âge, années; médiane (plage)	64,5 (28 à 83)	66 (22 à 85)
Race blanche, %	96,8	96,7
Sexe masculin, %	70,1	77,4
Score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), %		
0	57,2	55,7
1	42,3	43,3
2	0,5	1,0
Charge tumorale, %		
Nombre absolu de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9/L$	66,5	68,7
1 ganglion lymphatique ou plus de ≥ 5 cm	45,7	47,6
Nombre de traitements antérieurs, %		
Nombre médian (plage)	1 (1 à 5)	1 (1 à 4)
1	57,2	60,0

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + rituximab (N = 194)	bendamustine + rituximab (N = 195)
2	29,4	22,1
≥ 3	13,4	17,9
Traitements antérieurs contre la LLC		
Nombre médian (plage)	1 (1 à 5)	1 (1 à 4)
Utilisation antérieure d'agents alkylants, %	93,3	95,4
Utilisation antérieure d'analogues des purines, %	80,5	81,4
Utilisation antérieure d'anticorps anti-CD20, %	76,3	78,6
Utilisation antérieure d'inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B, %	1,5	2,6
Utilisation antérieure de l'association FCR, %	54,1	55,4
Réfractaire à la fludarabine, %	14,1	15,5
Caractéristiques cytogénétiques de la LLC, %		
Délétion 17p	26,6	27,2
Délétion 11q	35,3	37,9
Mutation du gène <i>TP53</i>	25,0	27,7
Absence de mutation du gène <i>IgHV</i>	68,3	68,3
Temps écoulé depuis le diagnostic, années; médiane (plage)	6,44 (0,5 à 28,4)	7,11 (0,3 à 29,5)
FCR = fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; TP = protéine tumorale.		

La durée médiane du suivi au moment de l'analyse primaire était de 24,8 mois (plage : 0,3 à 37,4 mois) dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et de 22,1 mois (plage : 0 à 33,8 mois) dans le groupe bendamustine + rituximab.

L'évaluation de l'efficacité est fondée sur le paramètre d'évaluation principal, soit la SSP établie par un CEI selon les lignes directrices du NCI-WG mises à jour par l'IWCLL en 2008. Le traitement par VENCLEXTA + rituximab a permis d'obtenir une réduction du risque d'évolution de la maladie ou de décès statistiquement significative de 81 % (RRI : 0,19 [IC à 95 % : 0,13 à 0,28]; $p < 0,0001$; **Tableau 26** et **Figure 2**).

Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient le taux de RC/RCi, le meilleur TRG et la SG. Le taux de RC/RCi était de 8 % dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et de 4 % dans le groupe bendamustine + rituximab (**Tableau 26**). La différence entre les taux de RC/RCi n'a pas atteint le seuil

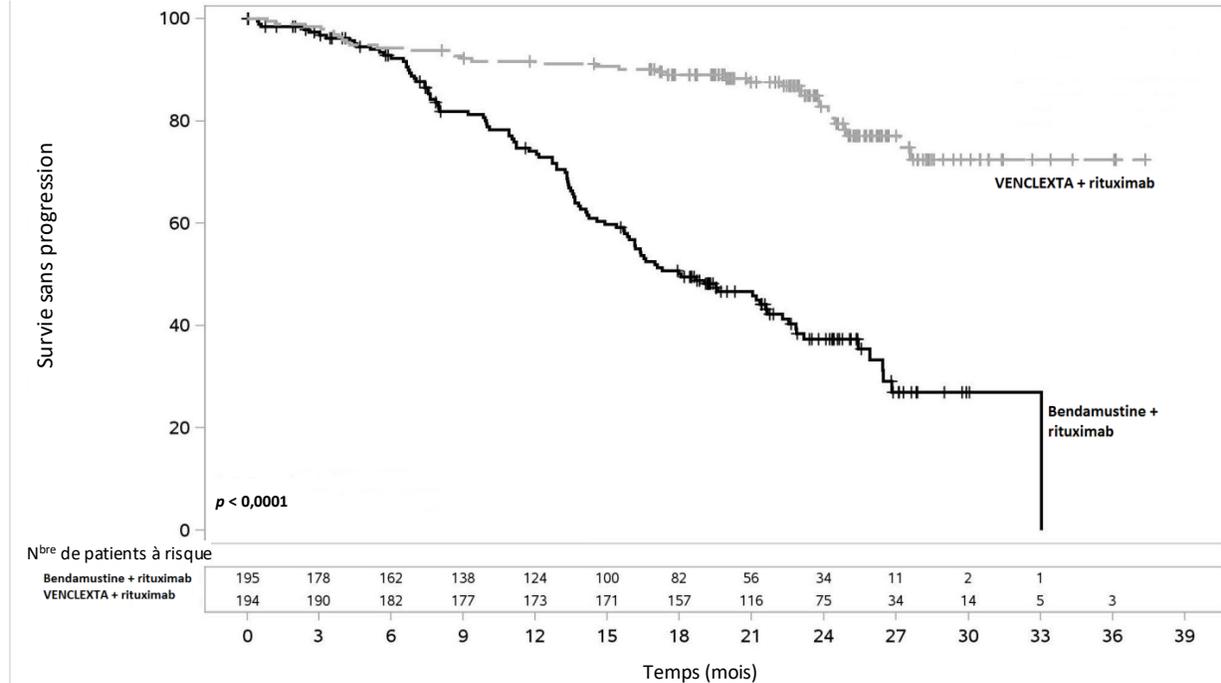
de signification statistique.

Le TRG était de 92 % dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et de 72 % dans le groupe bendamustine + rituximab (**Tableau 27**). Les données sur la SG n'étaient pas complètes au moment de l'analyse primaire de la SSP; 8 % des patients étaient décédés dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et 14 %, dans le groupe bendamustine + rituximab. Conformément au plan d'analyse hiérarchique, aucune analyse statistique formelle du TRG et de la SG n'a pu être réalisée.

Tableau 27 – Résultats d'efficacité dans l'étude MURANO selon l'évaluation du CEI (population en ITT)

	VENCLEXTA + rituximab (N = 194)	bendamustine + rituximab (N = 195)
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	35 (18,0)	106 (54,4)
Évolution de la maladie	26 (13)	91 (47)
Décès	9 (5)	15 (8)
Médiane, mois (IC à 95 %)	Non atteinte	18,1 (15,8 à 22,3)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,19 (0,13 à 0,28)	
Valeur de <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001	
Taux de réponse, %		
TRG (IC à 95 %)	92,3 (87,6 à 95,6)	72,3 (65,5 à 78,5)
RC + RCi (IC à 95 %)	8,2 (4,8 à 13,1)	3,6 (1,5 à 7,3)
RPn, %	1,5	0,5
RP, %	82,5	68,2
CEI = comité d'examen indépendant; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; TRG = taux de réponse global (RC + RCi + RPn + RP); RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète; RPn = rémission partielle nodulaire; RP = rémission partielle.		
a. RRI = rapport des risques instantanés estimé à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié selon la présence ou l'absence de la délétion 17p, le risque et la région géographique; la valeur de <i>p</i> est basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié selon les mêmes facteurs.		

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par le CEI (population en ITT) dans l'étude MURANO



Le bienfait de l'association VENCLEXTA +rituximab par rapport à l'association bendamustine + rituximab sur le plan de la SSP a été constaté dans tous les sous-groupes examinés, y compris les sous-groupes formés selon l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans et < 75 ans, ≥ 75 ans), le nombre de traitements antérieurs (1, > 1), le volume des ganglions (< 5 cm, ≥ 5 cm), l'état quant à la délétion 17p, l'état quant à la délétion 11q, l'état mutationnel du gène *TP53*, l'état mutationnel du gène *IgHV* et selon que la maladie était réfractaire ou récidivante à la suite du plus récent traitement.

Au moment de l'analyse primaire (date limite de la collecte des données : 8 mai 2017), 65 patients avaient terminé le traitement de 24 mois par l'association VENCLEXTA + rituximab sans progression de la maladie et 78 patients continuaient de recevoir VENCLEXTA (plus de 18 mois de traitement).

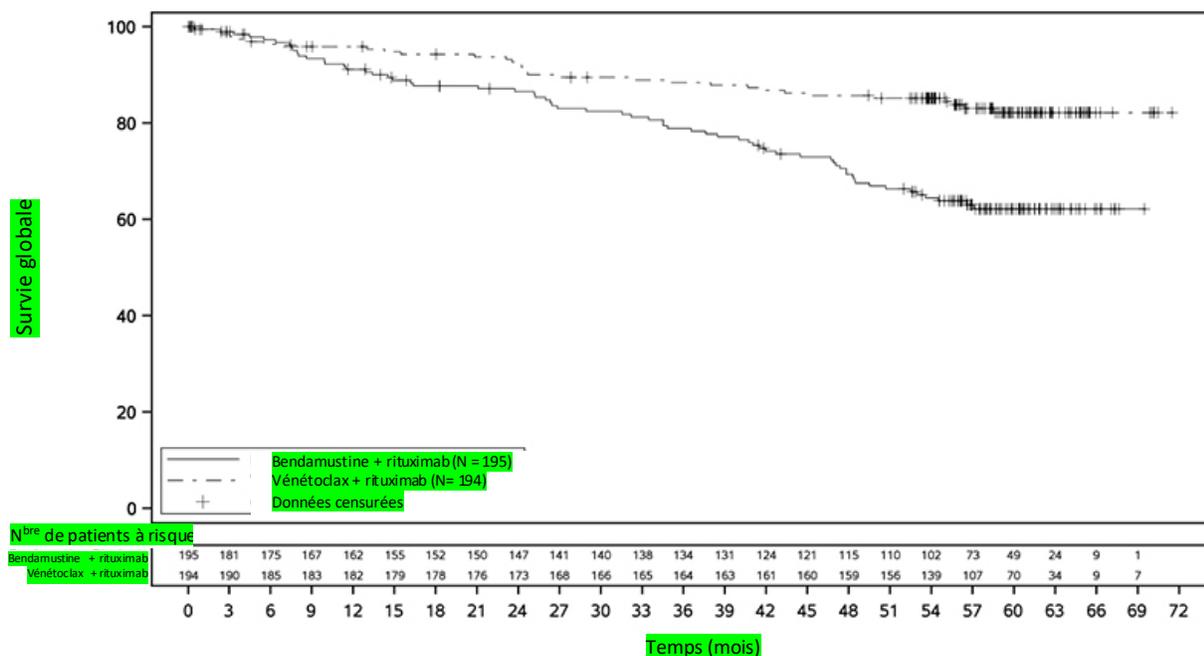
La MRM a été évaluée au moyen de la réaction en chaîne par polymérase avec un oligonucléotide spécifique d'allèle (ASO-PCR, *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*) et de la cytométrie en flux. La valeur seuil pour l'absence de maladie (c.-à-d. pour une MRM négative) était 1 cellule de LLC par 10^4 leucocytes. Trois mois après l'administration de la dernière dose de rituximab, le taux de MRM négative dans le sang périphérique était de 62,4 % (IC à 95 % : 55,2 à 69,2) dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et de 13,3 % (IC à 95 % : 8,9 à 18,9) dans le groupe bendamustine + rituximab.

Suivi à 59 mois

Avec un suivi médian de 59,2 mois (plage : 0 à 71,5 mois), la SSP médiane évaluée par le chercheur s'est chiffrée à 53,6 mois dans le groupe VENCLEXTA + rituximab et à 17,0 mois dans le groupe bendamustine + rituximab (RRI stratifié : 0,19 [IC à 95 % : 0,15 à 0,26]).

La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes; 16,5 % des patients du groupe VENCLEXTA + rituximab (32/194) et 32,8% des patients du groupe bendamustine + rituximab (64/195) sont décédés (RRI stratifié : 0,40 [IC à 95 % :0,26 à 0,62]). La courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale est présentée à la **Figure 3**.

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude MURANO



VENCLEXTA en monothérapie

L'innocuité et l'efficacité de VENCLEXTA chez les patients atteints de LLC qui avaient reçu au moins 1 traitement antérieur ont été évaluées dans 3 études cliniques à groupe unique : M13-982, M14-032 et M12-175.

Étude M13-982

L'étude M13-982 de phase II, multicentrique, ouverte et à groupe unique, portait sur 107 patients atteints de LLC porteurs d'une délétion 17p qui avaient déjà été traités contre ce cancer. Les patients étaient inscrits à l'étude s'ils étaient porteurs d'une délétion 17p confirmée et avaient fait une rechute après avoir reçu au moins 1 traitement antérieur ou étaient réfractaires à au moins 1 traitement antérieur. Le **Tableau 28** résume les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie dans la population de l'étude.

Tableau 28 – Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie des patients de l'étude M13-982

Données démographiques et caractéristiques	M13-982 N = 107^a
Âge (années)	
Médiane (plage)	67 (37 à 85)
Sexe, n (%)	
Masculin	70 (65,4)
Féminin	37 (34,6)
Race, n (%)	
Blanche	103 (97,2)
Autre	4 (2,1)
Score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	
0	39,3
1	52,3
2	8,4
Charge tumorale, %	
Nombre absolu de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9/L$	50,5
1 ganglion lymphatique ou plus de > 5 cm	53,3
Nombre de traitements antérieurs; médiane (plage)	2 (1 à 10)
Temps écoulé depuis le diagnostic, mois; médiane (plage)	81,7 (1,2 à 385,6) ^b
a. Un patient n'était pas porteur d'une délétion 17p.	
b. N = 106.	

Parmi les patients, 37,4 % (34/91) étaient réfractaires à la fludarabine, 81,1 % (30/37) étaient porteurs du gène *IgHV* non muté et 23,8 % (19/80) étaient porteurs d'une délétion 11q.

Les patients ont reçu VENCLEXTA selon un schéma d'augmentation graduelle hebdomadaire de la dose commençant à 20 mg et passant ensuite à 50 mg, à 100 mg, à 200 mg et, enfin, à 400 mg 1 fois par jour. Les patients ont continué à recevoir 400 mg de VENCLEXTA par voie orale 1 fois par jour jusqu'à ce qu'on observe une évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement au moment de l'évaluation était de 12,1 mois (plage : 0 à 21,5 mois).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le TRG évalué par un CEI selon les lignes directrices du NCI-WG mises à jour par l'IWCLL en 2008. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au **Tableau 29**.

Tableau 29 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude M13-982

Paramètre d'évaluation	Évaluation du CEI N = 107 ^a
TRG, n (%) (IC à 95 %)	85 (79,4) (70,5 à 86,6)
RC + RCi, n (%)	8 (7,5)
RPn, n (%)	3 (2,8)
RP, n (%)	74 (69,2)
CEI = comité d'examen indépendant; TRG = taux de réponse global (RC + RCi + RPn + RP); IC = intervalle de confiance; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète; RPn = rémission partielle nodulaire; RP = rémission partielle.	
a. Un patient n'était pas porteur d'une délétion 17p.	

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une 1^{re} réponse était de 0,8 mois (plage : 0,1 à 8,1 mois). La durée de la réponse (DDR) variait de 2,9 à plus de 19,0 mois.

La DDR a été évaluée chez 80 patients qui avaient obtenu une 1^{re} réponse (RC, rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète [RCi], RP ou RPn) au moyen des résultats et des évaluations des chercheurs recueillis à une date limite de collecte des données ultérieure. La DDR médiane était de 35,3 mois (IC à 95 % : 26,5 à valeur non disponible). La DDR estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 83,5 % (IC à 95 % : 73,3 à 90,1 %) à 18 mois et de 64,3 % (IC à 95 % : 52,6 à 73,8 %) à 24 mois.

La MRM a été évaluée chez des patients traités par VENCLEXTA qui ont obtenu une RC, une rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète (RCi) ou une RP accompagnée d'une maladie résiduelle limitée. La valeur seuil pour l'absence de maladie était 1 cellule de LLC par 10⁴ leucocytes dans l'échantillon (c'est-à-dire, une valeur < 10⁻⁴ a été considérée comme une MRM négative). Selon les évaluations des chercheurs recueillies à une date limite de collecte des données ultérieure, 31 % (33/107) des patients avaient une MRM négative dans le sang périphérique et 13 d'entre eux avaient également une MRM négative dans la moelle osseuse.

La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire QLQ-C30 (questionnaire sur la qualité de vie liée au cancer à 30 items) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). En tout, 73 patients ont rempli le questionnaire (échelle) GHS/QoL (*Global Health Status / Quality of Life* ou état de santé général et qualité de vie) au début de l'étude et à la semaine 24. Les patients traités par VENCLEXTA présentaient une amélioration de 15,9 % du score moyen au questionnaire GHS/QoL à la semaine 24 (67,9), par rapport au début de l'étude (58,6).

Étude M14-032

L'étude M14-032 était une étude de phase II, multicentrique et ouverte visant à évaluer l'efficacité de VENCLEXTA chez des patients atteints de LLC ayant connu une rechute ou réfractaires à l'ibrutinib ou à l'idélalisib. Les patients ont reçu une dose quotidienne de 400 mg de VENCLEXTA selon le schéma posologique d'augmentation graduelle de la dose. Les patients ont continué à recevoir 400 mg de VENCLEXTA 1 fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité

inacceptable. Au moment de l'analyse, la durée médiane du traitement était de 14,3 mois (plage : 0,1 à 31,4 mois).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le TRG évalué par un CEI, conformément aux lignes directrices du NCI-WG mises à jour par l'IWCLL (2008). L'évaluation des réponses a été effectuée à la semaine 24 chez les patients de la cohorte principale, tandis que la maladie a été évaluée à la semaine 36 chez les patients inscrits à la cohorte d'expansion.

Au total, 127 patients ont été inscrits à l'étude, soit 64 patients dans la cohorte principale (43 exposés antérieurement à l'ibrutinib et 21, à l'idélalisib) et 63 patients dans une cohorte d'expansion (48 exposés antérieurement à l'ibrutinib et 15, à l'idélalisib). L'âge médian des patients était de 66 ans (plage : 28 à 85 ans), 70 % d'entre eux étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. Le temps médian écoulé depuis le diagnostic était de 8,3 ans (plage : 0,3 à 18,5 ans; N = 96). Le nombre médian de traitements antérieurs contre la LLC était de 4 (plage : 1 à 15 traitements). Sur les 127 patients, 18,9 % avaient reçu de l'ibrutinib et de l'idélalisib. Au départ, 41 % des patients présentaient au moins 1 ganglion de ≥ 5 cm, 31 % avaient un nombre absolu de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9/L$, 57 % présentaient un gène *IgHV* non muté documenté et 39 % étaient porteurs d'une délétion 17p documentée.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les 127 patients par le CEI sont présentés au **Tableau 30**.

Tableau 30 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude M14-032

Paramètre d'évaluation	Évaluation du CEI		
	Après l'échec de l'ibrutinib N = 91	Après l'échec de l'idélalisib N = 36	Tous les patients N = 127
TRG, n (%) [IC à 95 %]	64 (70,3) [59,8 à 79,5]	25 (69,4) [51,9 à 83,7]	89 (70,1) [61,3 à 77,9]
RC + RCi, n (%)	1 (1,1)	0	1 (0,8)
RPn, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RP, n (%)	63 (69,2)	25 (69,4)	88 (69,3)
DDR, % (IC à 95 %)	n = 64	n = 25	N = 89
Estimation à 6 mois	96,5 (86,6 à 99,1)	100 (100 à 100)	97,4 (90,0 à 99,4)
Estimation à 12 mois	N. D.	N. D.	N. D.
Temps médian écoulé avant la 1^{re} réponse, mois (plage)	2,6 (1,0 à 8,9)	2,3 (1,6 à 5,3)	2,5 (1,0 à 8,9)

CEI = comité d'examen indépendant; TRG = taux de réponse global (RC + RCi + RPn + RP); IC = intervalle de confiance; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution médullaire incomplète; RPn = rémission partielle nodulaire; RP = rémission partielle; DDR = durée de la réponse; N. D. = non disponible.

La DDR médiane n'a pas été atteinte; la DDR de l'ensemble des patients allait de 0 à 11,6 mois (suivi médian de 18,7 mois). Le taux de MRM négative dans le sang périphérique chez les 127 patients était de 25 % (32/127) et 8 patients présentaient une MRM négative dans la moelle osseuse.

Étude M12-175

L'étude M12-175 de phase I, multicentrique et ouverte, a été menée chez des patients atteints de LLC, parmi lesquels certains étaient porteurs d'une délétion 17p, qui avaient déjà été traités contre ce cancer, qui avaient fait une rechute après un traitement standard ou étaient réfractaires à un traitement standard, et qui n'avaient accès à aucun autre traitement. L'efficacité de VENCLEXTA a été évaluée chez 67 patients qui ont reçu VENCLEXTA à raison d'une dose quotidienne finale de 400 mg après une période d'augmentation graduelle de la dose, et qui ont continué à recevoir 400 mg de VENCLEXTA en monothérapie par voie orale 1 fois par jour jusqu'à ce qu'on observe une évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement au moment de l'évaluation était de 22,1 mois (plage : 0,5 à 50,1 mois).

L'âge médian des patients était de 66 ans (plage : 42 à 84 ans), 78 % d'entre eux étaient des hommes et 87 % étaient de race blanche. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (plage : 1 à 11). Au départ, 67 % des patients présentaient au moins 1 ganglion de ≥ 5 cm, 30 % avaient un nombre absolu de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9/L$, 33 % avaient un gène *IgHV* non muté documenté et 21 % étaient porteurs d'une délétion 17p documentée.

Un TRG de 71 % (IC à 95 % : 58 à 82 %), un taux de RC et de RCi de 7 % et un taux de RP de 64 % ont été signalés chez les 59 patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire, selon l'évaluation d'un CEI d'après les lignes directrices du NCI-WG mises à jour par l'IWCLL (2008).

La DDR allait de 2,4 à 32,5 mois (suivi médian estimatif de 9,7 mois). La DDR estimative à 12 mois était de 89 % (IC à 95 % : 68 à 98 %).

Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

VENCLEXTA en association avec l'azacitidine

L'étude VIALE-A (M15-656) est une étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire (2:1), comparative avec placebo qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de VENCLEXTA en association avec l'azacitidine, comparativement à celles d'un placebo en association avec l'azacitidine, chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée âgés d'au moins 75 ans ou présentant des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive, selon la présence d'au moins 1 des critères suivants : score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) au départ de 2 ou 3, comorbidité cardiaque ou pulmonaire grave, insuffisance hépatique modérée, clairance de la créatinine < 45 mL/min ou autre comorbidité.

Les patients ayant pris part à l'étude VIALE-A ont reçu une dose quotidienne finale de 400 mg de VENCLEXTA après une période d'augmentation graduelle de la dose de 3 jours. Pendant la période d'augmentation graduelle de la dose, les patients ont suivi des mesures de prophylaxie contre le SLT et ont été hospitalisés à des fins de surveillance. Tous les patients ont reçu VENCLEXTA à raison d'une dose quotidienne de 400 mg par voie orale les jours 1 à 28 et l'azacitidine à raison de 75 mg/m² par voie intraveineuse ou sous-cutanée les jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours, à compter du jour 1 du cycle 1 (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des évaluations médullaires ont été réalisées à la fin du cycle 1 de traitement. Si la rémission était confirmée par la présence d'un taux de cellules blastiques leucémiques inférieur à 5 %, le traitement par VENCLEXTA ou le placebo était interrompu, chez les patients présentant des cytopénies, pendant une période maximale de 14 jours ou jusqu'à l'obtention d'un nombre absolu de neutrophiles ≥ 500 /microlitre et d'un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^3$ /microlitre. Les patients dont la maladie était réfractaire à la fin du cycle 1 se sont prêtés à une évaluation médullaire après le cycle 2 ou 3 et tel qu'indiqué sur le plan clinique. Le traitement par l'azacitidine a repris le même jour que le traitement par VENCLEXTA ou le placebo (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La dose d'azacitidine a été réduite dans le cadre de l'étude clinique pour prendre en charge la toxicité hématologique. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à ce qu'on observe une évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Au total, 431 patients ont été répartis aléatoirement : 286 ont été affectés au groupe VENCLEXTA + azacitidine et 145, au groupe placebo + azacitidine. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie sont décrites au **Tableau 31**.

Tableau 31 – Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie chez les patients atteints de LMA (étude VIALE-A)

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + azacitidine N = 286	placebo + azacitidine N = 145
Âge, années; médiane (plage)	76 (49 à 91)	76 (60 à 90)
Race		
Race blanche, %	76	75
Noire ou afro-américaine, %	1,0	1,4
Asiatique, %	23	23
Sexe masculin, %	60	60
Score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), %		
0 ou 1	55	56
2	40	41
3	5,6	3,4
Pourcentage de cellules blastiques dans la moelle osseuse, %		
< 30 %	30	28
≥ 30 % à < 50 %	21	23
≥ 50 %	49	49
Antériorité de la maladie, %		
LMA <i>de novo</i> (primaire)	75	76
LMA secondaire	25	24

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + azacitidine N = 286	placebo + azacitidine N = 145
Risque cytogénétique^a, %		
Intermédiaire	64	61
Défavorable	36	39
Analyses des mutations (identifiées), n/N^b (%)		
<i>IDH1</i> ou <i>IDH2</i>	61/245 (25)	28/127 (22)
<i>IDH1</i>	23/245 (9,4)	11/127 (8,7)
<i>IDH2</i>	40/245 (16)	18/127 (14)
<i>FLT3</i>	29/206 (14)	22/108 (20)
<i>NPM1</i>	27/163 (17)	17/86 (20)
<i>TP53</i>	38/163 (23)	14/86 (16)
LMA = leucémie myéloïde aiguë; IDH = isocitrate dés hydrogénase; FLT = tyrosine kinase de type FMS; NPM = nucléophosmine; TP = protéine tumorale.		
a. Selon les lignes directrices de 2016 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN).		
b. Nombre d'aspirats de moelle osseuse évaluables reçus au début de l'étude.		

Les 2 principaux paramètres d'évaluation de l'étude étaient la SG, mesurée de la date de la répartition aléatoire au décès, toutes causes confondues, et le taux composite de RC (RC + rémission complète avec reconstitution incomplète de la formule sanguine [RCi]) pour les 226 premiers patients répartis aléatoirement, après un suivi de 6 mois. La durée globale du suivi médian au moment de l'analyse était d'environ 20,5 mois (plage : < 0,1 à 30,7 mois).

Le traitement par l'association VENCLEXTA + azacitidine s'est traduit par une réduction de 34 % du risque de décès, comparativement à l'association placebo + azacitidine ($p < 0,001$). La courbe de Kaplan-Meier pour la SG est présentée à la **Figure 4**. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au **Tableau 32**.

Tableau 32 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude VIALE-A

Paramètre d'évaluation	VENCLEXTA + azacitidine	placebo + azacitidine
SG	(N = 286)	(N = 145)
Nombre de décès, n (%)	161 (56)	109 (75)
Survie médiane ^a , mois (IC à 95 %)	14,7 (11,9 à 18,7)	9,6 (7,4 à 12,7)
RRI ^b (IC à 95 %)	0,66 (0,52 à 0,85)	
Valeur de p^b	< 0,001	
RC + RCi^c	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
IC à 95 %	(57 à 73)	(16 à 36)
Valeur de p^d	< 0,001	
RC	(N = 286)	(N = 145)
n (%)	105 (37)	26 (18)
IC à 95 %	(31 à 43)	(12 à 25)
Valeur de p^d	< 0,001	
DDR médiane ^e , mois (IC à 95 %)	17,5 (15,3 à N. A.)	13,3 (8,5 à 17,6)

SG = survie globale; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution incomplète de la formule sanguine; DDR = durée de la réponse; N. A. = non atteint.

La RC est définie comme un nombre absolu de neutrophiles > 1 000/microlitre, un nombre de plaquettes > 100 000/microlitre, l'indépendance transfusionnelle relativement aux globules rouges et un taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse < 5 %. Absence de cellules blastiques dans le sang circulant et de cellules blastiques avec corps d'Auer; absence de maladie extra-médullaire.

a. Estimation de Kaplan-Meier à la 2^e analyse provisoire (date limite de collecte des données : 4 janvier 2020).

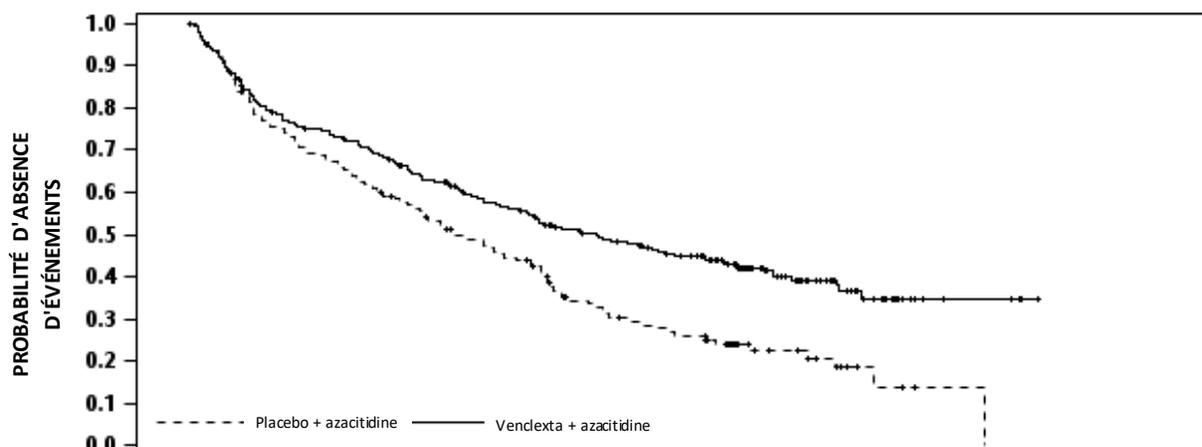
b. Rapport des risques instantanés (vénétoclax + azacitidine vs placebo + azacitidine) estimé à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié selon le profil cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) et l'âge (18 à < 75 ans, ≥ 75 ans) conformément à l'affectation au moment de la répartition aléatoire; la valeur de p est basée sur le test de Mantel-Haenszel stratifié selon les mêmes facteurs.

c. Le taux de RC + RCi est tiré de l'analyse provisoire planifiée des 226 premiers patients répartis aléatoirement, après un suivi de 6 mois, à la 1^{re} analyse provisoire (date limite de collecte des données : 1^{er} octobre 2018).

d. La valeur de p est basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le profil cytogénétique (risque intermédiaire, risque défavorable) et l'âge (18 à < 75 ans, ≥ 75 ans) conformément à l'affectation au moment de la répartition aléatoire.

e. La DDR était définie comme le temps écoulé entre la RC, dans le cas de la DDR de la RC, et la date de la 1^{re} rechute morphologique confirmée, de la progression confirmée de la maladie ou du décès consécutif à la progression de la maladie, selon la 1^{re} de ces éventualités. DDR médiane d'après une estimation de Kaplan-Meier.

Figure 4 - Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans l'étude VIALE-A



N^{bre} de patients à risque

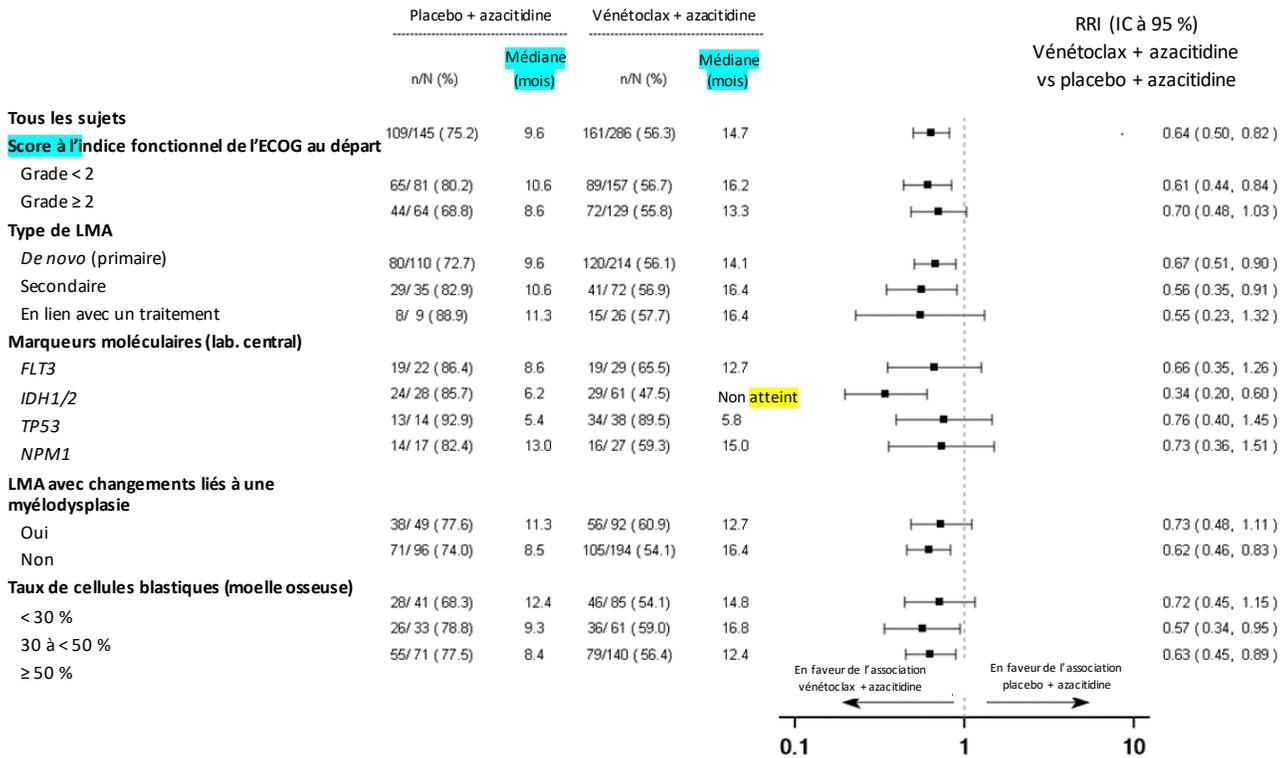
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Placebo + azacitidine	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1		
VENCLEXTA + azacitidine	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	

L'indépendance transfusionnelle, définie comme une période d'au moins 56 jours consécutifs sans transfusion après l'administration de la 1^{re} dose du médicament à l'étude, était un paramètre d'évaluation secondaire préétabli. Dans le groupe de traitement VENCLEXTA + azacitidine, 155 patients dépendaient des transfusions de globules rouges et (ou) de plaquettes au début de l'étude; 49 % d'entre eux (76/155) ont cessé de dépendre de ces transfusions pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude. Dans le groupe VENCLEXTA + azacitidine, 131 patients ne dépendaient pas des transfusions de globules rouges et de plaquettes au début de l'étude; 69 % (90/131) ont maintenu leur indépendance transfusionnelle. Dans le groupe placebo + azacitidine, 81 patients dépendaient des transfusions de globules rouges et (ou) de plaquettes au début de l'étude; 27 % d'entre eux (22/81) ont cessé de dépendre de ces transfusions pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude. Parmi les patients du groupe placebo + azacitidine, 64 ne dépendaient pas des transfusions de globules rouges et de plaquettes au début de l'étude; 42 % (27/64) ont maintenu leur indépendance transfusionnelle.

Le temps médian écoulé avant la 1^{re} RC ou RCi a été de 1,3 mois (plage : 0,6 à 9,9 mois) avec l'association VENCLEXTA + azacitidine.

Dans les analyses de sous-groupes exploratoires, un bienfait au niveau de la SG a été observé avec l'association VENCLEXTA + azacitidine, comparativement à l'association placebo + azacitidine dans tous les sous-groupes examinés.

Figure 5 - Graphique en forêt de la survie globale par sous-groupe dans l'étude VIALE-A



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Le RRI non stratifié est indiqué sur l'axe des abscisses avec une échelle logarithmique.

VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose

L'étude VIALE-C (M16-043) est une étude multicentrique de phase III à double insu, à répartition aléatoire (2:1), comparative avec placebo qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de VENCLEXTA en association avec la cytarabine à faible dose chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée âgés d'au moins 75 ans ou présentant des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive, selon la présence d'au moins 1 des critères suivants : score à l'indice fonctionnel de l'ECOG au départ de 2 ou 3, comorbidité cardiaque ou pulmonaire grave, insuffisance hépatique modérée, clairance de la créatinine < 45 mL/min ou autre comorbidité.

Les patients ayant participé à l'étude VIALE-C ont reçu une dose quotidienne finale de 600 mg de VENCLEXTA après une période d'augmentation graduelle de la dose de 4 jours (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients ont suivi des mesures de prophylaxie contre le SLT et ont été hospitalisés à des fins de surveillance durant la période d'augmentation graduelle de la dose et pendant au moins 24 heures après qu'ils ont commencé à prendre la dose finale de VENCLEXTA, le jour 4. Tous les patients ont reçu VENCLEXTA à raison d'une dose quotidienne de 600 mg par voie orale les jours 1 à 28 et la cytarabine à faible dose à raison de 20 mg/m² par voie sous-cutanée, 1 fois par jour les jours 1 à 10 de chaque cycle. Les patients ont reçu le placebo par voie orale 1 fois par jour les jours 1 à 28 en plus de la cytarabine à faible dose à raison de 20 mg/m², 1 fois par jour par voie sous-cutanée, les jours 1 à 10.

Des évaluations médullaires ont été réalisées à la fin du cycle 1 de traitement. Si la rémission était confirmée par la présence d'un taux de cellules blastiques leucémiques inférieur à 5 %, le traitement par VENCLEXTA ou le placebo était interrompu, chez les patients présentant des cytopénies, pendant une période maximale de 14 jours ou jusqu'à l'obtention d'un nombre absolu de neutrophiles ≥ 500 /microlitre et d'un nombre de plaquettes $\geq 25 \times 10^3$ /microlitre. Les patients dont la maladie était réfractaire à la fin du cycle 1 se sont prêtés à une évaluation médullaire après le cycle 2 ou 3 et tel qu'indiqué sur le plan clinique. Le traitement par la cytarabine à faible dose a repris le même jour que le traitement par VENCLEXTA ou le placebo. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à ce qu'on observe une évolution de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Cette étude clinique ne prévoyait aucune réduction de la dose de cytarabine à faible dose.

Au total, 211 patients ont été répartis aléatoirement : 143 ont été affectés au groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose et 68, au groupe placebo + cytarabine à faible dose. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie sont décrites au **Tableau 33**.

Tableau 33 – Données démographiques et caractéristiques initiales de la maladie chez les patients atteints de LMA

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose N = 143	placebo + cytarabine à faible dose N = 68
Âge, années; médiane (plage)	76 (36 à 93)	76 (41 à 88)
Race		
Race blanche, %	71	69
Noire ou afro-américaine, %	1,4	1,5
Asiatique, %	27	29
Sexe masculin, %	55	57
Score à l'indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), %		
0 ou 1	52	50
2	44	37
3	4,2	13
Antériorité de la maladie, %		
LMA <i>de novo</i> (primaire)	59	66
LMA secondaire	41	34
Analyses des mutations (identifiées), n/N^a (%)		
<i>TP53</i>	22/112 (20)	9/52 (17)
<i>IDH1</i> ou <i>IDH2</i>	21/112 (19)	12/52 (23)
<i>FLT3</i>	20/112 (18)	9/52 (17)

Données démographiques et caractéristiques	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose N = 143	placebo + cytarabine à faible dose N = 68
<i>NPM1</i>	18/112 (16)	7/52 (13)
Risque cytogénétique^b, %		
Favorable	< 1	4
Intermédiaire	63	63
Défavorable	33	29
a. Nombre d'aspirats de moelle osseuse évaluables reçus au début de l'étude.		
b. Selon les lignes directrices de 2016 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN).		

La durée globale du suivi médian au moment de l'analyse primaire était de 12 mois (plage : 0,1 à 17,6 mois). Le bienfait clinique reposait sur le taux de RC et la durée de la RC, en plus des données relatives au taux de RC + rémission complète avec reconstitution incomplète de la formule sanguine (RCi), à la durée de la RC + RCi et au taux de conversion de la dépendance transfusionnelle à l'indépendance transfusionnelle.

Tableau 34 – Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude VIALE-C

Paramètre d'évaluation	VENCLEXTA + cytarabine à faible dose N = 143	placebo + cytarabine à faible dose N = 68
RC, n (%)	39 (27)	5 (7)
(IC à 95 %)	(20 à 35)	(2 à 16)
DDR médiane ^a , mois (IC à 95 %)	11,1 (5,9 à N. A.)	8,3 (3,1 à 8,3)
RC + RCi, n (%)	68 (48)	9 (13)
(IC à 95 %)	(39 à 56)	(6 à 24)
DDR médiane ^a , mois (IC à 95 %)	10,8 (5,9 à N. A.)	6,2 (1,1 à N. A.)
IC = intervalle de confiance; DDR = durée de la réponse; N. A. = non atteint; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec reconstitution incomplète de la formule sanguine.		
a. La DDR était définie comme le temps écoulé entre la 1 ^{re} RC, dans le cas de la DDR de la RC, ou entre la 1 ^{re} RC ou RCi, dans le cas de la DDR de la RC + RCi, et la date de la 1 ^{re} rechute morphologique confirmée ou du décès consécutif à la progression de la maladie, selon la 1 ^{re} de ces éventualités. DDR médiane d'après une estimation de Kaplan-Meier.		

Le temps médian écoulé avant la 1^{re} RC + RCi a été de 1,1 mois (plage : 0,8 à 4,7 mois) avec l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose.

Parmi les patients traités par l'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, 111 dépendaient des transfusions de globules rouges et (ou) de plaquettes au début de l'étude; 33 % d'entre eux (37/111)

ont cessé de dépendre de ces transfusions pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude. Dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose, 32 patients ne dépendaient pas des transfusions de globules rouges et de plaquettes au début de l'étude; 50 % (16/32) ont maintenu leur indépendance transfusionnelle pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude.

Parmi les patients traités par l'association placebo + cytarabine à faible dose, 55 dépendaient des transfusions de globules rouges et (ou) de plaquettes au début de l'étude; 13 % d'entre eux (7/55) ont cessé de dépendre de ces transfusions pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude. Dans le groupe placebo + cytarabine à faible dose, 13 patients ne dépendaient pas des transfusions de globules rouges et de plaquettes au début de l'étude; 31 % (4/13) ont maintenu leur indépendance transfusionnelle pendant une ou plusieurs périodes d'au moins 56 jours consécutifs à n'importe quel moment après le début de l'étude.

L'association VENCLEXTA + cytarabine à faible dose n'a pas amélioré de manière significative la SG par rapport à l'association placebo + cytarabine à faible dose. Le RRI pour la SG était de 0,75 (IC à 95 % : 0,52 à 1,07; valeur de p : 0,114). La SG médiane a été de 7,2 mois (IC à 95 % : 5,6 à 10,1) dans le groupe VENCLEXTA + cytarabine à faible dose et de 4,1 mois (IC à 95 % : 3,1 à 8,8) dans le groupe placebo + cytarabine à faible dose.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité chronique

Des études portant sur l'administration de doses répétées ont été réalisées pendant une durée maximale de 26 semaines chez des souris et de 39 semaines chez des chiens. Des réductions dépendantes de la dose de la masse des lymphocytes et des globules rouges ont été observées au cours des études animales sur le vénétoclax. Ces 2 effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement par le vénétoclax, la reconstitution lymphocytaire survenant 18 semaines après le traitement. Les lymphocytes B et T ont été touchés, mais les lymphocytes B ont subi les diminutions les plus importantes. Les baisses du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des infections opportunistes.

Chez le chien, le vénétoclax a aussi causé une nécrose de cellules isolées dans divers tissus, y compris la vésicule biliaire et le pancréas exocrine, sans indication de perturbation de l'intégrité tissulaire ou de dysfonctionnement organique; ces altérations étaient d'intensité minime à légère. Après une période d'administration de 4 semaines et une période de récupération subséquente de 4 semaines, une nécrose minime de cellules isolées était encore présente dans certains tissus, et la réversibilité de cet effet n'a pas été évaluée après des périodes d'administration ou de récupération plus longues. Dans l'étude de 9 mois, ces changements ont été observés à la plus faible dose de 2 mg/kg/jour (0,5 fois l'aire sous la courbe (ASC) chez l'humain à 400 mg/jour).

Après environ 3 mois d'administration quotidienne chez le chien, le vénétoclax a entraîné un blanchissement progressif du pelage en raison de la perte de la mélanine, un pigment, des poils. Dans

l'étude de 9 mois, ces changements sont survenus à des doses ≥ 6 mg/kg/jour (1,5 fois l'ASC chez l'humain à 400 mg/jour). Aucun changement de la qualité du pelage ou de la peau n'a été observé; de même, aucun changement n'a été observé dans les autres tissus pigmentés examinés (p. ex., l'iris et le fond d'œil). La réversibilité des changements du pelage n'a pas été évaluée chez le chien.

Cancérogénicité et mutagénicité

Le vénétoclax et son principal métabolite chez l'humain, M27, ne se sont pas révélés cancérogènes dans le cadre d'une étude de cancérogénicité d'une durée de 6 mois menée chez des souris transgéniques (Tg.rasH2), qui ont reçu par voie orale des doses de vénétoclax allant jusqu'à 400 mg/kg/jour ainsi qu'une dose unique de 250 mg/kg/jour de métabolite M27. Selon les ASC et comparativement à l'exposition clinique à 400 mg/jour, ces doses correspondent à une exposition d'environ 2 fois dans le cas du vénétoclax, et d'environ 5,8 fois dans le cas du métabolite M27.

Le vénétoclax ne s'est pas révélé mutagène dans un test de mutagénicité bactérienne in vitro (Ames), n'a pas provoqué d'aberrations numériques ou structurales dans un test d'aberration chromosomique in vitro dans des lymphocytes de sang périphérique humain et n'a pas eu d'effet clastogène dans le test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris in vivo à des doses pouvant atteindre 835 mg/kg.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce ont été réalisées chez des souris mâles et femelles. Ces études ont évalué l'accouplement, la fertilisation et le développement embryonnaire jusqu'à l'implantation. Le vénétoclax n'a pas eu d'effet sur le cycle œstral, l'accouplement, la fertilité, les corps jaunes, l'implantation utérine ou le nombre d'embryons vivants par portée à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour (chez les souris mâles et femelles, environ 2,8 et 3,2 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC à la dose recommandée de 400 mg/jour, respectivement). Toutefois, selon la toxicité testiculaire (perte de cellules germinales) observée chez le chien à toutes les doses étudiées (0,5 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC à la dose recommandée de 400 mg/jour), il existe un risque pour la fertilité chez les hommes. La perte de cellules germinales testiculaires n'était pas réversible après une période d'administration du médicament par voie orale à raison de 1 fois par jour pendant 4 semaines et une période de récupération sans médicament de 4 semaines. La réversibilité de cet effet après des périodes de récupération plus longues n'a pas été évaluée.

Dans les études sur le développement embryo-fœtal, VENCLEXTA a été administré à des souris et à des lapines gravides pour évaluer les effets potentiels du médicament après l'implantation et sur le développement embryo-fœtal ultérieur pendant les périodes de l'organogenèse dans ces 2 espèces. Chez la souris, le vénétoclax a été associé à une augmentation des pertes post-implantation et à une baisse du poids fœtal à une dose de 150 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à environ 1,2 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC à la dose recommandée de 400 mg/jour). Chez le lapin, VENCLEXTA administré à raison de 300 mg/kg/jour a produit une toxicité maternelle, mais n'a entraîné aucune toxicité fœtale (exposition maternelle correspondant à environ 0,2 fois l'exposition chez l'humain selon l'ASC à la dose recommandée de 400 mg/jour). Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris ou le lapin.

Dans une étude de toxicologie juvénile chez la souris, VENCLEXTA a été administré à des souriceaux à raison de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour par gavage oral du jour 7 au jour 60 après la naissance. Les signes

cliniques de toxicité comprenaient une baisse de l'activité, de la déshydratation, une pâleur cutanée, une posture voûtée, une distension abdominale et des taches brunes sur la fourrure aux doses ≥ 30 mg/kg/jour. De plus, des cas de mortalité et des effets sur le poids corporel ont été constatés à la dose de 100 mg/kg/jour. Une baisse réversible du nombre de lymphocytes observée aux doses ≥ 10 mg/kg/jour était un autre effet lié au vénétoclax; cet effet concorde avec ce qui a été observé chez les souris adultes et est considéré comme non nocif.

La dose sans effet nocif observé (DSENO) de vénétoclax de 10 mg/kg/jour chez la souris correspond à environ 0,14 fois la dose clinique de 400 mg exprimée en mg/m².

Phototoxicité

Le vénétoclax absorbe la lumière naturelle du soleil. Aucune phototoxicité sous-cutanée n'a été observée chez des souris nues ayant reçu une dose maximale de 825 mg/kg/jour 1 fois par jour pendant 3 jours. L'exposition générale au vénétoclax dans le cadre de cette étude ne peut être confirmée. Chez le rat, aucune donnée probante n'indique que la radioactivité attribuable au vénétoclax marqué au carbone 14 est associée de façon sélective à des tissus contenant de la mélanine.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. GAZYVA[®], concentré pour solution pour perfusion, 25 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation : 208089, monographie, Hoffmann-La Roche Limitée (9 août 2018).
2. RITUXAN[®], solution pour perfusion intraveineuse, 10 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation : 228891, monographie, Hoffmann-La Roche Limitée (10 octobre 2019).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rVENCLEXTA®

comprimés de vénétoclax

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VENCLEXTA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VENCLEXTA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

VENCLEXTA ne doit être prescrit que par un médecin qui a de l'expérience dans l'utilisation de médicaments antinéoplasiques.

VENCLEXTA ne peut être obtenu que dans les pharmacies spécialisées ou les pharmacies d'oncologie participant au programme de distribution géré par AbbVie. La trousse de départ est conçue pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

VENCLEXTA peut causer les 2 effets secondaires graves suivants :

- Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Afin de réduire votre risque de syndrome de lyse tumorale :

- Vous commencerez à prendre VENCLEXTA à une faible dose. La dose sera augmentée lentement, jusqu'à la dose complète :
 - chaque semaine pendant 5 semaines, si vous prenez VENCLEXTA pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC);
 - chaque jour pendant 3 jours, si vous prenez VENCLEXTA avec de l'azacitidine pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA);
 - chaque jour pendant 4 jours, si vous prenez VENCLEXTA avec de la cytarabine à faible dose pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- Si vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique, votre médecin fera des analyses de sang au cours des 5 premières semaines du traitement pour dépister un éventuel syndrome de lyse tumorale.
- Si vous souffrez de leucémie myéloïde aiguë, votre médecin fera des analyses de sang au cours de la 1^{re} semaine du traitement pour dépister un éventuel syndrome de lyse tumorale.
- Vous devrez boire beaucoup d'eau. Il se peut que vous ayez besoin de recevoir des liquides par voie intraveineuse en clinique externe ou à l'hôpital certains jours précis au cours des 5 premières semaines du traitement si vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique, ou au cours des 3 ou 4 premiers jours du traitement si vous souffrez de leucémie myéloïde aiguë. Vous recevrez aussi d'autres médicaments avant de commencer à prendre VENCLEXTA pour réduire votre risque de syndrome de lyse tumorale.
- Vous ne devez prendre aucun médicament pouvant interagir fortement avec VENCLEXTA.
- État septique (infection du sang touchant tout l'organisme)

Certains patients devront se rendre à l'hôpital ou pourraient mourir en raison de cet état septique. Le médecin vous surveillera de près et vous administrera un traitement, s'il y a lieu.

Pourquoi utilise-t-on VENCLEXTA?

Leucémie lymphoïde chronique

VENCLEXTA est utilisé pour traiter les adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique. Il est administré :

- **avec un autre médicament appelé obinutuzumab.** Ce traitement est utilisé chez les patients qui n'ont jamais été traités contre la leucémie lymphoïde chronique auparavant;

ou

- **avec un autre médicament appelé rituximab.** Ce traitement est utilisé chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique qui est réapparue après le traitement ou qui n'a pas répondu au traitement;

ou

- **seul** lorsque :
 - les patients sont porteurs d'une délétion chromosomique et sont atteints de leucémie lymphoïde chronique qui est réapparue après le traitement ou qui n'a pas répondu au traitement; ou
 - les patients ne sont pas porteurs d'une délétion chromosomique et que d'autres traitements ne sont pas disponibles.

La leucémie lymphoïde chronique est un type de cancer qui touche les ganglions lymphatiques et les globules blancs appelés « lymphocytes B ». Dans la leucémie lymphoïde chronique, les lymphocytes B anormaux se multiplient trop rapidement et ont une durée de vie trop longue, de sorte qu'il y en a trop dans le sang.

Leucémie myéloïde aiguë

VENCLEXTA est utilisé pour traiter les adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë :

- qui n'ont jamais été traités contre la leucémie myéloïde aiguë auparavant;
- âgés d'au moins 75 ans ou atteints d'autres affections médicales qui les empêchent de recevoir d'autres types de chimiothérapie.

Chez ces patients, VENCLEXTA est administré avec un autre médicament. Il peut s'agir de l'azacitidine ou de la cytarabine à faible dose.

La leucémie myéloïde aiguë est un cancer de la moelle osseuse et du sang. Elle touche les myéloblastes (blastés myéloïdes), des globules blancs qui n'ont pas complètement terminé leur développement. Les changements au niveau de ces cellules les empêchent de devenir des cellules sanguines matures. La leucémie myéloïde aiguë se caractérise par une accumulation de myéloblastes immatures dans la moelle et dans le sang qui empêche la production de cellules normales. Le nombre de cellules sanguines saines est alors plus faible.

Comment VENCLEXTA agit-il?

VENCLEXTA agit en bloquant une protéine de l'organisme appelée « BCL-2 ». Il s'agit d'une protéine qui aide les cellules cancéreuses à survivre. L'inhibition de cette protéine aide à tuer les cellules cancéreuses et à réduire leur nombre.

Quels sont les ingrédients de VENCLEXTA?

Ingrédient médicamenteux : vénétoclax

Ingrédients non médicinaux : phosphate de calcium dibasique, dioxyde de silicium colloïdal, copovidone, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, polysorbate 80, alcool polyvinylique, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane

Les comprimés à 50 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer noir et de l'oxyde de fer rouge.

VENCLEXTA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à 10 mg, à 50 mg et à 100 mg

N'utilisez pas VENCLEXTA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au vénétoclax, à tout autre ingrédient de VENCLEXTA ou à un composant du contenant qui renferme le médicament.
- vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique et vous prenez certains médicaments au moment où vous devez commencer votre traitement par VENCLEXTA et au cours de la période pendant laquelle votre dose doit être graduellement augmentée (habituellement une période de 5 semaines); ces médicaments peuvent interagir fortement avec VENCLEXTA. Voici certains de ces médicaments :
 - clarithromycine, utilisée contre des infections bactériennes;
 - itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole, utilisés contre des infections à champignons (infections fongiques);
 - ritonavir, utilisé contre une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir VENCLEXTA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez une neutropénie, c'est-à-dire un faible nombre de neutrophiles (un type de globules blancs).
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie.
- si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection tels que la fièvre, des frissons, une toux, une sensation de faiblesse, de la confusion ou une sensation de douleur ou de brûlure au moment d'uriner.
- si vous avez reçu un vaccin récemment ou devez vous faire vacciner.

Autres mises en garde

Problèmes de saignement

Si vous souffrez de leucémie myéloïde aiguë et que vous prenez VENCLEXTA avec de l'azacitidine ou de la cytarabine à faible dose, vous pourriez présenter un risque plus élevé de problèmes de saignement graves. Ces problèmes pourraient entraîner la mort. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler chez vous tout signe de problème de saignement.

Autres cancers

Durant le traitement par VENCLEXTA, un nombre plus élevé de cas de certains types de cancers de la peau autres que le mélanome ont été rapportés. Votre professionnel de la santé vous examinera pour détecter les signes d'un cancer de la peau.

Syndrome de lyse tumorale

VENCLEXTA peut provoquer un effet secondaire grave appelé syndrome de lyse tumorale. Le syndrome de lyse tumorale est causé par la dégradation rapide des cellules cancéreuses. Lorsque les cellules cancéreuses sont détruites, elles libèrent leur contenu, ce qui entraîne des concentrations élevées de certaines substances chimiques (potassium, acide urique, phosphore) et de faibles concentrations de calcium dans le sang. Les concentrations élevées ou faibles de ces substances peuvent causer de graves lésions à vos reins ou à d'autres organes, et provoquer la mort. Le syndrome de lyse tumorale est plus susceptible de se produire au cours des premiers jours ou semaines de traitement par VENCLEXTA, soit pendant la période d'augmentation de la dose. Notez que si vous deviez interrompre le traitement, le syndrome de lyse tumorale pourrait également survenir à la reprise du traitement.

Si vous présentez un taux élevé de cellules cancéreuses, des problèmes de reins ou une augmentation du volume de votre rate, votre risque de syndrome de lyse tumorale pourrait être plus élevé. Les changements dans votre sang qui pourraient entraîner un syndrome de lyse tumorale peuvent ne s'accompagner d'aucun symptôme. Les analyses de sang sont importantes afin de traiter et de prévenir un syndrome de lyse tumorale. Les symptômes énumérés ci-dessous peuvent être associés à une mort cellulaire rapide ou au syndrome de lyse tumorale :

- fièvre;
- frissons;
- nausées (mal au cœur);
- vomissements;
- confusion;
- essoufflement;
- convulsions;
- battements de cœur irréguliers;
- urine foncée ou trouble;
- fatigue inhabituelle;
- douleurs aux muscles;
- douleurs aux articulations.

Si vous remarquez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin ou une infirmière.

Si vous souffrez de leucémie lymphoïde chronique :

- Votre médecin effectuera des tests afin d'évaluer votre risque de syndrome de lyse tumorale avant que vous ne commenciez à prendre VENCLEXTA. Votre médecin demandera également des

analyses de sang au cours des 5 premières semaines du traitement pour dépister un éventuel syndrome de lyse tumorale. Il est important de respecter vos rendez-vous pour les analyses de sang.

- Votre médecin vous prescrira d'autres médicaments avant et pendant le traitement par VENCLEXTA pour aider à réduire votre risque de syndrome de lyse tumorale.
- Vous devrez boire beaucoup d'eau pendant le traitement par VENCLEXTA pour aider à réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.
 - Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique : Suivez les directives sur la quantité d'eau que vous devez boire, tel qu'il est indiqué dans le Guide de démarrage rapide et dans les étuis hebdomadaires renfermant chacun 1 plaquette alvéolée contenant les comprimés.
- Votre médecin peut vous hospitaliser avant de commencer le traitement par VENCLEXTA pour vous administrer des liquides par voie intraveineuse, effectuer des analyses de sang et dépister un éventuel syndrome de lyse tumorale.

Si vous souffrez de leucémie myéloïde aiguë :

- Votre médecin pourrait vous hospitaliser avant le début de votre traitement. Vous pourriez aussi rester à l'hôpital pendant une période de 24 heures après que vous aurez atteint votre dose complète de VENCLEXTA. Cela permettra à votre professionnel de la santé de :
 - s'assurer que vous recevez suffisamment d'eau ou de liquides;
 - vous administrer des médicaments pour prévenir l'accumulation d'acide urique dans votre corps;
 - faire des analyses de sang avant que vous ne commenciez à prendre VENCLEXTA, pendant qu'il augmente votre dose et lorsque vous commencerez à prendre la dose complète.

Adultes de 65 ans ou plus

Les adultes âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles d'éprouver certains effets secondaires lorsqu'ils prennent VENCLEXTA en association avec d'autres médicaments.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

On ignore si VENCLEXTA est sans danger ou efficace chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Grossesse, allaitement, contraception et fertilité

- VENCLEXTA ne doit pas être pris pendant la grossesse. Il peut nuire à un bébé à naître. Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte.
- Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par VENCLEXTA et utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par VENCLEXTA et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du traitement.
- N'allaiter pas pendant que vous prenez ce médicament.

- VENCLEXTA peut causer l'infertilité chez l'homme (absence ou faible nombre de spermatozoïdes). Cela peut nuire à votre capacité d'engendrer un enfant. Demandez conseil à votre médecin avant de commencer le traitement par VENCLEXTA.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VENCLEXTA :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections à champignons (infections fongiques), comme le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole;
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la ciprofloxacine, la clarithromycine, l'érythromycine, la nafcilline et la rifampine;
- certains médicaments utilisés pour prévenir les convulsions ou pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et la phénytoïne;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, comme l'éfavirenz, l'ét ravirine et le ritonavir;
- certains médicaments utilisés pour maîtriser l'hypertension ou les douleurs thoraciques liées au cœur (angine de poitrine), comme le bosentan, le captopril, le carvedilol, le diltiazem, la félodipine, la ranolazine et le vérapamil;
- un médicament appelé modafinil, utilisé pour traiter un trouble du sommeil (narcolepsie);
- certaines plantes médicinales, comme le millepertuis (herbe de Saint-Jean) et la quercétine;
- un anticoagulant appelé warfarine;
- certains médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, comme l'amiodarone, la digoxine, la quinidine et le ticagrélor;
- un immunosuppresseur appelé cyclosporine;
- NE mangez PAS de pamplemousse (et ne buvez pas son jus), d'orange de Séville (ou de marmelades) ou de carambole pendant le traitement par VENCLEXTA. Ces produits peuvent augmenter la quantité de VENCLEXTA dans le sang.

Comment VENCLEXTA s'administre-t-il?

- Prenez toujours VENCLEXTA en suivant exactement les directives de votre médecin.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par VENCLEXTA afin d'aider à réduire le risque de syndrome de lyse tumorale.
- Prenez les comprimés avec un repas et de l'eau à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés VENCLEXTA entiers. Vous ne devez pas croquer, briser en morceaux ni broyer les comprimés.

- Votre dose de VENCLEXTA pourrait être plus faible dans certaines circonstances, par exemple si :
 - vous avez de graves problèmes de foie;
 - vous prenez certains médicaments qui pourraient interagir avec VENCLEXTA.
- Il est possible que votre traitement soit interrompu ou que votre dose soit réduite si vous présentez certains effets secondaires.

Patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Au début du traitement par VENCLEXTA :

- Lisez le Guide de démarrage rapide fourni avec votre trousse de départ (comprenant 4 étuis hebdomadaires renfermant chacun 1 plaquette alvéolée contenant les comprimés).
- Buvez 7 verres d'eau chaque jour (1,75 litre en tout). Commencez à boire cette quantité d'eau 2 jours avant de prendre votre 1^{re} dose. Continuez de boire cette quantité d'eau chaque jour. Ceci est particulièrement important au cours des 2 jours précédant la prise de votre 1^{re} dose de médicament et chaque fois que votre dose est augmentée (jours 1, 6 et 7 de chaque semaine). Suivez les directives sur la quantité d'eau à boire tel qu'il est indiqué dans le Guide de démarrage rapide et dans les étuis hebdomadaires renfermant chacun 1 plaquette alvéolée contenant les comprimés.
- Votre médecin vous fera passer les analyses de sang requises avant que vous ne commenciez à utiliser chaque étui hebdomadaire de la trousse de départ, de même que 6 à 8 heures et 24 heures après que vous aurez pris la 1^{re} dose de VENCLEXTA pour les 2 premières semaines de votre traitement. Ne prenez pas la dose suivante avant que votre médecin n'ait obtenu les résultats de vos analyses de sang et qu'il ne vous dise qu'il est sûr de prendre la dose suivante.
- Ne prenez pas une nouvelle dose avant que votre médecin ne vous dise qu'il est sûr de le faire.

Dose habituelle

Votre médecin vous fera commencer le traitement par VENCLEXTA à une faible dose pendant 1 semaine. Il augmentera graduellement la dose au cours des 4 semaines suivantes jusqu'à la dose standard complète.

La dose habituelle est la suivante :

- La dose initiale est de 20 mg (2 comprimés à 10 mg) 1 fois par jour pendant 7 jours.
- La dose sera portée à 50 mg (1 comprimé à 50 mg) 1 fois par jour pendant 7 jours.
- La dose sera portée à 100 mg (1 comprimé à 100 mg) 1 fois par jour pendant 7 jours.
- La dose sera portée à 200 mg (2 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour pendant 7 jours.
- La dose sera portée à 400 mg (4 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour.
 - Si vous prenez VENCLEXTA seul, vous continuerez de prendre la dose quotidienne de 400 mg, c'est-à-dire la dose standard, aussi longtemps que nécessaire.

- Si vous prenez VENCLEXTA en association avec le rituximab :
 - vous commencerez à prendre le rituximab après les 5 premières semaines de traitement par VENCLEXTA;
 - vous recevrez VENCLEXTA pendant 2 ans.
- Si vous prenez VENCLEXTA en association avec l'obinutuzumab :
 - vous commencerez à prendre VENCLEXTA après avoir reçu votre 1^{er} cycle de traitement par l'obinutuzumab;
 - vous recevrez VENCLEXTA pendant 12 mois.

Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë

- Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang avant que vous ne commenciez à recevoir VENCLEXTA. Ces analyses seront réalisées régulièrement tout au long de votre traitement.
- Il s'assurera que vous avez un bon niveau d'hydratation durant toute la période d'augmentation de votre dose. Il se peut également qu'il vous administre d'autres médicaments pour prévenir les effets secondaires du traitement pendant cette période.

Dose habituelle de VENCLEXTA pris en association avec l'azacitidine :

Votre médecin vous fera commencer le traitement par VENCLEXTA à une faible dose. Il augmentera graduellement la dose sur une période de 3 jours jusqu'à la dose complète.

La dose habituelle de VENCLEXTA est la suivante :

- La dose initiale est de 100 mg (1 comprimé à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- La dose sera portée à 200 mg (2 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- La dose sera portée à 400 mg (4 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- Vous continuerez de prendre 400 mg (4 comprimés à 100 mg) par jour, c'est-à-dire la dose standard, aussi longtemps que nécessaire.

Vous commencerez à recevoir l'azacitidine le jour où vous commencez à prendre VENCLEXTA.

Dose habituelle de VENCLEXTA pris en association avec la cytarabine à faible dose :

Votre médecin vous fera commencer le traitement par VENCLEXTA à une faible dose. Il augmentera graduellement la dose sur une période de 4 jours jusqu'à la dose complète.

La dose habituelle de VENCLEXTA est la suivante :

- La dose initiale est de 100 mg (1 comprimé à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- La dose sera portée à 200 mg (2 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- La dose sera portée à 400 mg (4 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour pendant 1 jour.
- La dose sera portée à 600 mg (6 comprimés à 100 mg) 1 fois par jour.

- Vous continuerez de prendre 600 mg (6 comprimés à 100 mg) par jour, c'est-à-dire la dose standard, aussi longtemps que nécessaire.

Vous commencerez à recevoir la cytarabine le jour où vous commencez à prendre VENCLEXTA.

Si vous avez des questions à propos de votre dose de VENCLEXTA, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de VENCLEXTA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

- S'il s'est écoulé moins de 8 heures, prenez la dose omise dès que possible.
- S'il s'est écoulé plus de 8 heures, ne prenez pas la dose omise. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.
- Si vous vomissez après avoir pris VENCLEXTA, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VENCLEXTA?

Lorsque vous prenez VENCLEXTA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous; si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé :

- diarrhée ou constipation;
- nausées;
- vomissements;
- diminution de l'appétit;
- perte de poids;
- douleurs à l'estomac;
- enflure des bras, des jambes, des mains et des pieds;
- faiblesse;
- plaies dans la bouche;
- essoufflement;
- éruption cutanée;
- fièvre;
- maux de tête;

- étourdissements;
- sensation de fatigue;
- toux;
- douleurs aux muscles, au dos, aux os, au cou et aux articulations;
- démangeaisons.

VENCLEXTA peut entraîner des résultats d'examens et d'analyses de sang anormaux. Votre médecin effectuera quelques analyses avant et pendant le traitement, et en interprétera les résultats. Il vous dira si un traitement est nécessaire en cas d'anomalies.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Leucopénie, neutropénie, lymphopénie (faible nombre de globules blancs) : tout signe d'infection, comme une fièvre, des frissons, une transpiration excessive, des courbatures, des douleurs, une fatigue et des symptômes ressemblant à ceux de la grippe		✓	
Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : risque accru de saignement ou d'ecchymoses (bleus)		✓	
État septique et choc septique (infection du sang touchant tout l'organisme) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, sensation de faiblesse, émission d'urine faible ou inexistante, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements de cœur rapides			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hémorragie (problèmes de saignement) : sang dans les selles, les urines ou les yeux, vomissement de sang, maux de tête soudains et intenses, saignements de nez, expectoration de sang, apparition de taches pourpres sur la peau			✓
Hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang) : fatigue musculaire, faiblesse, battements de cœur irréguliers, nausées		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent se manifester lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout)		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : frissons, toux avec ou sans mucus, fièvre, essoufflement		✓	
Infection des voies respiratoires : écoulement nasal, mal de gorge et gorge qui pique, toux, éternuements, voix faible ou perte de la voix		✓	
Infection des voies urinaires : sensation de brûlure en urinant, faible quantité d'urine émise malgré la sensation d'avoir plus souvent envie d'uriner, douleur dans le bas du ventre ou du dos, urine trouble pouvant contenir du sang		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Syndrome de lyse tumorale : frissons, confusion, urine foncée ou trouble, fièvre, battements de cœur irréguliers, douleurs aux articulations, douleurs aux muscles, nausées, essoufflement, convulsions, fatigue, vomissements			✓
Syndrome de défaillance multiviscérale : défaillance simultanée de plusieurs organes (p. ex., les poumons, les reins, le cœur) qui se traduit par : diminution de l'émission d'urine, difficulté à respirer (notamment un essoufflement au repos ou à l'effort), respiration rapide, respiration sifflante ou toux; jaunissement de la peau et du blanc de l'œil, douleur ou enflure de l'abdomen, nausées ou vomissements; douleur dans la poitrine (angine de poitrine), essoufflement, battements de cœur rapides, forts ou irréguliers, enflure des chevilles ou des pieds			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffect-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez entre 2 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Accès à VENCLEXTA

VENCLEXTA ne peut être obtenu que dans les pharmacies spécialisées ou les pharmacies d'oncologie participant au programme de distribution géré par AbbVie. Consultez votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

Pour en savoir plus sur VENCLEXTA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 5 avril 2022